

А.І.Шевченко., В.Л.Ганул., А.В.Ганул, Б.О.Борисюк

ВНУТРІШНЬОПЛЕВРАЛЬНА ПЕРФУЗІЙНА ХІМІОГІПЕРТЕРМІЯ В ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ ПЛЕВРИТІВ

Інститут онкології АМН України, м. Київ, Україна

Реферат. Авторами запропонований спосіб лікування злоякісних плевритів із застосуванням оригінальної методики – внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії. Даний метод передбачає два варіанти лікування: проведення самостійного курсу внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії або в комбінації з оперативним втручанням. За розробленою нами методикою проведено лікування 32 хворим зі злоякісною мезотеліомою плеври та 23 хворим з метастатичним плевритом пухлин інших локалізацій. Спостерігалось задовільне перенесення лікування, тяжких ускладнень не спостерігалось. При контрольному рентгенологічному обстеженні хворих відмічалась стійка облітерація плевральної порожнини, що дозволяло в подальшому продовжувати спеціальне лікування.

Ключові слова: злоякісна мезотеліома, плеврит, внутрішньоплевральна хіміогіпертермія, циторедукція, перфузія, цитостатики.

Пухлинні процеси в плевральній порожнині, первинні і вторинні, як правило, ускладнюються патологічним накопиченням ексудату. Злоякісний плеврит є частим та грізним ускладненням злоякісних пухлин. При раку легені він зустрічається у 24-50% хворих, молочної залози – до 48%, при лімфомах – до 26%, раку яєчника – до 10%, при раку шлунку, товстої кишки, підшлункової залози, саркомах, меланомі – у 1-6% пацієнтів. При злоякісній мезотеліомі плеври ексудативний плеврит в початкових стадіях може бути єдиним і провідним симптомом захворювання [1].

Накопичення рідини в плевральній порожнині призводить до зміщення межистіння, стиснення легені, яке, у свою чергу, призводить до посилення задишки, декомпенсації серцевої та дихальної діяльності, що нерідко закінчується смертю хворого.

Проблема лікування даної категорії хворих представляє значні труднощі і залишається однією із складних в клінічній онкології. В зв'язку з розвитком грізних, а часом і незворотних змін, внаслідок постійної ексудації в плевральну порожнину, і відсутністю помітного поліпшення результатів лікування виникає необхідність пошуку більш оптимальних методів терапії даної патології [2,3].

Стандартів хіміотерапії злоякісних уражень плевральної порожнини з супутнім злоякісним ексудативним плевритом практично немає. Застосування системної хіміотерапії, як при мезотеліомі плеври, так і при метастатичних плевритах, інтраплевральне введення цитостатиків, часті плевральні пункції з евакуацією вмісту, введення склерозуючих засобів для плевродезу дають маловтішні результати лікування хворих з даною патологією [4]. Наприклад, при мезотеліомі плеври результати застосування хіміопрепаратів в різних режимах свідчать про частковий ефект в межах 22 – 28 % випадків, а медіана виживання складає до 12 міс. [5,6].

При проведенні пошуку покращання результатів лікування злоякісних уражень плеври нашу увагу привернула методика внутрішньопорожнинної перфузії хіміопрепаратів в умовах локальної гіпертермії при злоякісних дисемінаціях у черевній та плевральній порожнинах [7-9].

Регіонарна внутрішньоплевральна хіміотерапія в умовах локальної гіпертермії дозволяє отримати високу концентрацію лікарських речовин в тканині пухлини при меншій їх токсичності на хворого. Гіпертермія є активним агентом проти лікарської резистентності до цитостатиків, зумовлюючи підвищення чутливості пухлини до хіміопрепаратів [10].

Цитостатичний ефект гіпертермії залежить не лише від високої температури, але і від тривалості нагріву. Гіпертермія також знижує системну токсичність деяких хіміопрепаратів [7].

На підставі теоретичних даних нами розроблені методики для лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври та метастатичні плеврити як самостійного, так і в комбінації з хірургічним методом лікування. Розроблена також можливість проведення 2-3 сеансів лікування.

Матеріали та методи

У відділі торакальної онкології Інституту онкології АМН України за ініціативи одного з співавторів цієї статті, член. корп. НАН і АМН України професора Ганула В.Л. впроваджено застосування внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії для лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври та при метастатичних ексудативних плевритах. Розроблено методику, яка дає змогу проведення

повторних сеансів внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії, яка до цього часу ніким не застосовувалась.

Самостійні курси внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії проводяться при наявності вільного ексудату в плевральній порожнині після постановки двох дренажів.

В тих же випадках, коли плевральна порожнина частково запаяна або визначаються дифузно-вузлові розростання пухлинної тканини при злоякісній мезотеліомі плеври, оптимальною є комбінація хірургічного втручання – розділення спайок, мобілізація легені, видалення максимально можливого об'єму пухлинних мас (циторедукція) з наступною внутрішньоплевральною перфузією хіміопрепаратів в умовах локальної гіпертермії.

При хірургічному втручанні після торакотомії розділяються спайки, при дифузно-вузловій мезотеліомі максимально віддаляється пухлинна тканина. Легеня мобілізується на всьому протязі. В плевральну порожнину встановлюється 2 дренажі: верхній – у 2 міжребер'я, нижній – в задньому синусі. На другу добу після операції з метою запобігання облітерації плевральної порожнини в плевру вводиться 1200 – 1500 мл фізіологічного розчину, дренажі перекиваються. На 3 добу після операції проводиться перший сеанс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії.

Процедура здійснюється за допомогою перистальтичного насоса АГУП-1м, термостата ТПС з електроконтактним термометром ТПК-2П-83, двох електронних термометрів з виносними термодатчиками (фірми "Oregon Scientific"), скляної спіралеподібної трубки та одноразових систем для внутрішньовенних інфузій.

По верхньому дренажу через перистальтичний насос рідина з плевральної порожнини проходить через спіралеподібну скляну трубку, розташовану у водяній бані термостату ТПС, де здійснюється її теплообмін і через нижній дренаж нагнітається в плевральну порожнину. До верхнього і нижнього дренажів підключені виносні термодатчики електронних термометрів. Контроль температури у водяній бані термостату здійснюється автоматично електроконтактним термометром ТПК-2П-83 і підтримується в заданому режимі. Контроль температури перфузійної рідини на вході і виході з плевральної порожнини здійснюється виносними термодатчиками електронних термометрів, підключеними до дренажів, і утримується в параметрах 450С на вході і 420С на виході. Тривалість процедури складає 1 годину, швидкість перфузії – 200 мл на хвилину. На один сеанс перфузії застосовується 50 мг цисплатину внутрішньоплеврально. Під час сеансу гіпертермії проводиться внутрішньовенна інфузія хіміопрепаратів, які застосовуються в стандартних схемах для лікування первинного пухлинного процесу.

Повторні сеанси внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії здійснюються через 3-4 доби. Даний метод лікування передбачає до 2-3 сеансів внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії з інтервалом в 3 – 4 дні з відповідною корекцією доз хіміопрепаратів. З метою запобігання спайок у плевральній порожнині підтримується наявність рідини, яка видаляється після закінчення лікування.

Надалі хворим проводиться 3 курси системної хіміотерапії за загальноприйнятими стандартами лікування основного захворювання.

Результати і обговорення

Вперше інтраопераційну внутрішньоплевральну хіміогіпертермію для лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври та з метастатичними плевритами почали застосовувати Carry P.Y. та співавтори [11]. Хіміогіпертермічну перфузію застосовували у хворих з раком легені та плевральною дисемінацією, що підвищило медіану виживання з 6-ти до 20 міс [12].

При вивченні фармакокінетики доксорубіцину та цисплатину при внутрішньоплевральній перфузії досліджувались концентрації препаратів у плазмі та перфузаті шляхом флюоресцентної мікроскопії, показники яких склали 59% та 99% відповідно [13]. Це дало змогу більш широко застосовувати перфузію хіміопрепаратів в умовах локальної гіпертермії при злоякісних плевритах.

Застосування інтраопераційної внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії при мезотеліомі плеври, тіломі з плевральною дисемінацією, раку легені та інших злоякісних новоутворень плевральної порожнини після циторедуктивних оперативних втручань значно покращили показники виживання [14, 15]. Monneuse O. та співавтори застосували інтраплевральну інтраопераційну хіміогіпертермію у 24 пацієнтів з мезотеліомою плеври, фібросаркомою та аденокарциномою. Загальне виживання 1 та 5 років склало 74% та 27% [16].

При циторедуктивному оперативному втручанні при мезотеліомі плеври з інтраопераційною внутрішньоплевральною хіміогіпертермією медіана виживання склала 11 місяців, річне виживання – 42% [9]. Найліпше виживання автори відмітили при лікуванні злоякісної тіломи - 70% через 3 та 5 років, а для метастатичних плевритів 3-х річне виживання склало 31% [17,18].

При поєднанні циторедуктивного хірургічного втручання та інтраопераційної внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії при мезотеліомі плеври медіана виживання в інших спостере-

ження складало 16,8 місяців, 1-річне виживання - 87%, 4 хворих спостерігались на протязі 29, 30, 31, 40 місяців безрецидивного періоду. У всіх хворих після лікування спостерігалась відсутність ексудату в плевральній порожнині, температура перфузату зіставила 430С, тривалість перфузії – 1 година, не відмічалось тяжких післяопераційних ускладнень [19].

За даними методиками нами проведено лікування 23 хворим з метастатичним ексудативним плевритом, причиною якого були: у 10 хворих - рак молочної залози, у 2 хворих – рак яєчника, у 2 – рак легені, у 2 – меланома, в 1 - ліпосаркома, в 1 - ангіосаркома, в 1 - рак щитовидної залози, 4 хворих з метастатичним плевритом анонімного раку. 3-м хворим виконано оперативне втручання – торакотомія, розділення спайок, мобілізація легені, дренажування плевральної порожнини з наступним проведенням в ранньому післяопераційному періоді внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії, 20 хворим – самостійний курс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії.

Лікування хворі переносили задовільно, тяжких ускладнень не спостерігалось. Після проведення курсу внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії відмічалась стійка облітерація плевральної порожнини, що дозволяло в подальшому проводити хворим хіміопроменеу терапію в залежності від нозології основного захворювання.

Проведено лікування 32 пацієнтам зі злякисною мезотеліомою плеври. У 19 хворих діагностована дифузна мезотеліома, в 1 хворого - вузлова, у 12 хворих - дифузно-вузлова форми захворювання. Середній вік пацієнтів – 48,5 років. Паліативне хірургічне видалення пухлини (циторедукція) з проведенням в ранньому післяопераційному періоді внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії (2-3 сеанси) виконано 15 хворим. Самостійна внутрішньоплевральна перфузійна хіміогіпертермія (2-3 сеанси) проведена 17 пацієнтам. Спостерігалась задовільне перенесення лікування. У 3 хворих виникла зворотня лейкопенія, в 1-го хворого – часткова емпієма плеври. Середній ліжко-день склав 22,2 дні.

За попередніми даними, із 21 простежених хворих після лікування в терміни більше 12 міс. річне виживання складало 80,9% (17 хворих), 4 хворих померло в термін до 1 року (19,1%).

З продовженням накопичення матеріалу і термінів спостереження будуть більш детально вивчатись віддалені результати лікування.

1. Внутрішньоплевральна перфузійна хіміогіпертермія є методом вибору для лікування хворих зі злякисним плевритом.

2. Застосування запропонованого методу лікування можливо як самостійного, так і в комбінації з оперативним втручанням у ранньому післяопераційному періоді.

3. Застосування внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії покращує якість життя хворих, ліквідує ексудацію в плевральну порожнину, що дозволяє надалі продовжувати проведення системної хіміотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. М.Б.Бычков. Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение). // Русский медицинский журнал – 1999 – Т.7 №10 - стр. 18-25.
2. Conelly R.R., Spirtas R., Myers M.H. et al. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. // J.Clin. Oncol. — 1987. — Vol.8. — P. 1063.
3. Neugut A.I., Ahsan H., Antman K.H. Increased incidence of malignant pleural mesothelioma following breast cancer radiotherapy. // Prog. ASCO. — 1996. — ab. 418.
4. Ong S.T., Vogelzang N.J. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. //A. review J. Clin. Oncol. – 1996. - V.14. – P.1007-17.
5. Vogelzang N.J., Herdson J., Clamon G.H. et al. Paclitaxel for malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. // Proc. ASCO. — 1997. — ab. 405.
6. Nakano T., Shinjo M., Togava N. et al. A pilot phase II study of irinotecan in combination with cisplatin administered intravenously to patient with malignant mesothelioma. Int. Mesoth. Group. // Fours. Int. Conf. — 1997. — ab. 50.
7. Dahl O., Dalene R., Schem B.C., Mella O. Status of clinical hyperthermia. // Acta Oncol. – 1999. – Vol.38. – P.863 - 873.
8. Sugarbacer D., Richards W.G., Zellos L.S. et al. Feasibility of pleurectomy and intraoperative bicavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma: a phase I-II study. // Prog. Am.Soc. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 22(620) — ab. 2494.
9. van Ruth S., Baas P., Haas R.L., Rutgers E.J., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant mesothelioma. //Ann. Surg. Oncol. — 2003. — Vol. 10. — P. 176-82.
10. Fulk M.H., Issels R.D. Invited Review: Hyperthermia in oncology. // Int J. Hyperthermia. — 2001. — Vol. 17. — P. 1-19.

11. Carry PY, Brachet A, Gilly FN, et al. A new device for treatment of pleural malignancies: intrapleural chemohyperthermia preliminary report. // *Oncology* - 1993 - Vol.50 – P.348-52.
12. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, et al. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. // *Ann. Thorax. Surgery* - 1995 – Vol.59 – P.127-31.
13. van Raath S, van Tellinghen O, Korse CM, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin and cisplatin used in intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy after cytoreductive surgery for malignant pleural mesothelioma and pleural thymoma. // *Anticancer Drugs* - 2003 – Vol.14 (1) – P.57-65.
14. Ehlers EM, Kuhnel W, Wiedemann GJ. Hyperthermia and mafosfamide in a human-derived malignant pleural mesothelioma cell line. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2002 – V. 128(2) – P.65-72.
15. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. // *Cancer* - 2001 – V. 92(8) – P. 2197-03.
16. Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, et al. Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. // *Br. J. Cancer* - 2003 – V. 88(12) – P.1839-43.
17. Yellin A, Simansky DA, Paley M, et al. Surgery and hyperthermic pleural perfusion – a new approach for malignancies with pleural involvement. // *Harefuah* - 2002 – V. 141(4) – P. 335-9.
18. Refaely Y, Simansky DA, Paley M, et al. Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. // *Ann Thorac. Surg.* - 2001 – V.72(2) – P.366-0.
19. Ho L, Sugarbacer DJ, Skarin AT. Malignant pleurale mesothelioma. // *Cancer Treat. Res.* - 2001 – V.105 – P.327-73.

A.I. Shevchenko, V.L. Ganul, A.V. Ganul, B.O. Borisjuk

INTRAPLEURAL PERFUSION CHEMOHYPERTHERMIA IN THE TREATMENT OF MALIGNANT PLEURITIS

Institute of Oncology AMS of Ukraine

Summary. The authors offer original method for the treatment of malignant pleuritis – intrapleural perfusion chemohyperthermia. It provides two variants of the treatment, namely – course of intrapleural perfusion chemohyperthermia alone or in combination with surgery. 32 patients with malignant mesotheliomas of pleura and 23 patients with metastatic pleuritis from tumors of other sites received the treatment using the developed by the authors method. The treatment was well tolerated without severe complications. In control X-ray examination of the patients stable obliteration of pleural cavity occurred that allowed further specific treatment.

Key Words: malignant mesothelioma, pleuritis, intrapleural chemohyperthermia, citoreduction, perfusion, cytostatics.

A.И Шевченко, В.Л.Ганул, А.В.Ганул, Б.О.Борисюк

ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНАЯ ПЕРФУЗИОННАЯ ХИМИОГИПЕРТЕРМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПЛЕВРИТОВ

Институт онкологии АМН Украины, г.Киев, Украина

Реферат. Авторами предложен метод лечения злокачественных плевритов с применением оригинальной методики – внутриплевральной перфузионной химиогипертермии. Данный метод предусматривает два варианта лечения: проведение самостоятельного курса внутриплевральной перфузионной химиогипертермии или в комбинации с оперативным вмешательством. По разработанной нами методике проведено лечение 32 больным со злокачественной мезотелиомой плевры и 23 больным с метастатическим плевритом опухолей других локализаций. Отмечалась удовлетворительная переносимость лечения, тяжёлых осложнений не наблюдалось. При контрольном рентгенологическом обследовании больных отмечалась стойкая облитерация плевральной полости, что в дальнейшем позволяло продолжать специальное лечение.

Ключевые слова: злокачественная мезотелиома, плеврит, внутриплевральная химиогипертермия, циторедукция, перфузия, цитостатики.