

УДК 616-006.6+616.152.21:615.277.3

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ІНТРАТУМОРАЛЬНА ТЕРМОХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ

Смоланка І.І.*Український науково-дослідний інститут онкології та радіології МОЗ України, м.Київ***Ключові слова:** передопераційна трансторакальна інтра tumorальна хіміотерапія, гіпертермія, радикальна операція, тривалість життя

Вступ. Погіршення екологічної обстановки обумовлює інтенсивний ріст захворюваності раком легені практично в усіх країнах світу. На Україні ця хвороба займає перше місце в структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення і складає 23,7% [1, 2].

Єдиним ефективним методом лікування хворих на рак легені залишається радикальна хірургічна операція, однак можливості цього методу різко обмежені. Так, після радикальної операції більше 5 років живуть лише 15-30 % хворих, а рецидиви та метастази пухлини виявляють уже в перші два роки після операції [3, 4].

З метою підвищення ефективності лікування великі надії покладають на передопераційну хіміотерапію для девіталізації злюкисних клітин перед радикальною операцією [5,6]. Передопераційна хіміотерапія призводить до зниження біологічної активності пухлини, зменшення первинного процесу, санації мікрометастазів. Успіхи хіміотерапії сучасними препаратами ведуть до регресії пухлини перед операцією і дають можливість розраховувати на радикалізм наступного оперативного втручання. Однак більшість відомих хіміопрепаратів мають низький терапевтичний індекс (інтервал між максимально переносимою та токсичною дозою). Для отримання максимального ефекту їх вводять до появи перших ознак токсичності в розрахунку на те, що злюкисні клітини отримують цитостатик у більшій кількості ніж нормальні. При цьому страждають здорові тканини: кістковий мозок, слизова шлунково-кишкового тракту, респіраторний епітелій і т.д. Це призводить до ослаблення хворих, значного погіршення якості життя, збільшення післяопераційних ускладнень та летальності.

Для зниження токсичної дії хіміотерапії на організм використовують метод, коли протипухлинні препарати вводять безпосередньо в

пухлину [7]. Однак існують хіміорезистентні форми злюкисних пухлин, мало чутливі до хіміотерапії. Ефективність передопераційної хіміотерапії в таких випадках різко обмежена. Останнім часом в онкології почали використовувати гіпертермію як засіб посилення протипухлинної дії хіміотерапії [8, 9] за рахунок селективного впливу електророманітного нагріву на злюкисні клітини, що знаходяться у резистентній фазі мітотичного циклу (пізня S-фаза).

Матеріали та методи. З метою підвищення ефективності лікування хворих на рак легені нами використана передопераційна трансторакальна інтра tumorальна хіміотерапія поряд з гіпертермією у магнітному полі високої частоти для посилення девіталізації злюкисних клітин перед оперативним втручанням.

Спочатку виконували трансторакальну пункційну біопсію пухлини під контролем рентгенотелевізійної установки або комп'ютерного томографа для верифікації діагнозу. Після морфологічного підтвердження діагнозу через цю саму пункційну голку шприцем вводили хіміопрепарат (адриаміцин 10 мг або цисплатин 10 мг) безпосередньо у злюкисну пухлину. Одразу після цього проводили гіпертермію у магнітному полі високої частоти – “Пристрій для високочастотної терапії внутрішніх органів” – патент України №25542А від 30.10.98 [10]. Частота генерації електромагнітного поля 27,12 мГц, максимальна вихідна потужність 300Вт, напруженість магнітного поля 1 Гаус. Температура в області пухлини під час сеансу магнітотермії сягала 42 градусів по Цельсію. Магнітотермія на протязі 40-50 хвилин посилювала антибластичну дію хіміопрепарату по відношенню до хіміорезистентних клітин завдяки синхронізуючій дії на клітинний цикл пухлини. Операція виконувалась через 4-6 днів після введення

хіміопрепарату.

Метод передопераційної трансторакальної інтратуморальної термохіміотерапії у клініці Українського науково-дослідного інституту онкології та радіології (УНДІОР) МОЗ України використаний при лікуванні 27 хворих на рак легені (основна група). Перша стадія захворювання була у 7, друга - у двох, третя - у 17, четверта - у одного хворого. Плоскоклітинний рак - у 15, залозистий - у 9, недиференційований (анапласичний) - у трьох хворих.

Контрольну групу склали 30 хворих, яким була проведена передопераційна трансторакальна інтратуморальна хіміотерапія без магнітотермії. Перша стадія захворювання - у 18, друга - у трьох, третя - у 7, четверта - у двох хворих (діагностована після смерті хворих при патологоанатомічному дослідженні). Плоскоклітинний рак у 20, залозистий - у 8, недиференційований (анапласичний) - у двох хворих.

Хворим обох груп були виконані операції через 4-6 днів після інтратуморальної хіміотерапії. У двох хворих з низькими дихальними резервами після термохіміотерапії оперативне лікування не проводилось.

В основній групі радикальні операції виконані 24 хворим: 17- лоб- та білобектомій, 6 - пневмонектомій, одна часткова резекція легені. Одному хворому 4 стадії виконана паліативна часткова резекція легені. В контрольній групі радикальні операції виконані всім хворим: 15 - пневмонектомій, 14- лоб-та білобектомій, одна часткова резекція легені.

При статистичному аналізі основних показників, що впливають на прогноз та тривалість життя (вік, стадія по TNM, гістологічна форма пухлини, об'єм оперативного втручання) встановлено, що групи співставимі, хоча в основній групі переважали хворі з більш розповсюдженим процесом (третьою стадією захворювання).

У якості прикладів приводимо витяги з історій хвороби 2 хворих:

Хворий Х. (історія хвороби №91-3032) поступив у клініку УНДІОР 22.05.91. При обстеженні 24.05.91 під контролем рентгенологічної установки проведено трансторакальну пункційну біопсію пухлини верхньої долі правої легені. При терміновому цитологічному дослідженні пункційного матеріалу встановлено діагноз - Плоскоклітинний рак верхньої долі з підростанням до кореня правої легені. Після підтвердження діагнозу, не виймаючи пункційної голки з пухлини, шприцем вводили 10 мг цисплатини безпосередньо в злякисну пухлину. Одразу після цього проводили сеанс магнітотермії на протязі 40 хвилин. Частота генерації електромагнітного поля 27,12 мГц, максимальна вихідна потужність 300Вт, напруженість магнітного поля 1 Гаус. Температура в області пухлини під час сеансу магнітотермії сягала 42 градусів по Цельсію. Передопераційний

період проходив без сторонніх реакцій та ускладнень. 29.05.91 операція - верхня лобектомія зправа. Патогістологічне дослідження №8148-52 від 3.08.91 - плоскоклітинний рак легені. Пухлина в стані різко вираженого патоморфозу після інтратуморальної термохіміотерапії. Об'ємна доля життєздатної пухлинної паренхіми 13,4±30%. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. 17.06.91 хворий був виписаний з клініки з діагнозом - рак верхньої долі правої легені T3N0M0 стадія 3А, клінічна група 3 у задовільному стані. По даних на 21.11.98 хворий перебував у задовільному стані, без прикмет прогресування хвороби.

2. Хворий М. (історія хвороби №93-2546) поступив у клініку УНДІОР 22.04.93. При обстеженні 29.04.93 під контролем рентгенологічної установки проведено трансторакальну пункційну біопсію пухлини верхньої долі правої легені. При терміновому цитологічному дослідженні пункційного матеріалу встановлено діагноз - Плоскоклітинний рак нижньої долі лівої легені. Після підтвердження діагнозу, не виймаючи пункційної голки з пухлини, шприцем вводили 10 мг адриаміцину безпосередньо в злякисну пухлину. Одразу після цього проводили сеанс магнітотермії на протязі 40 хвилин. Частота генерації електромагнітного поля 27,12 мГц, максимальна вихідна потужність 300Вт, напруженість магнітного поля 1 Гаус. Температура в області пухлини під час сеансу магнітотермії сягала 42 градусів по Цельсію. Передопераційний період проходив без сторонніх реакцій та ускладнень. 5.05.93 операція нижня лобектомія зліва. Патогістологічне дослідження №6722-6 від 12.05.93 - помірно диференційований плоскоклітинний рак легені з поширеними некрозами. Пухлина в стані різко вираженого патоморфозу після інтратуморальної термохіміотерапії. Об'ємна доля життєздатної пухлинної паренхіми 14,3±25%. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. 21.05.93 хворий був виписаний з клініки з діагнозом - рак нижньої долі лівої легені T3N0M0 стадія 3А, клінічна група 3 у задовільному стані. По даних на 17.03.99 хворий перебував у задовільному стані, без прикмет прогресування хвороби.

Результати та їх обговорення. Всі хворі добре перенесли передопераційне лікування, без сторонніх реакцій. Ми не спостерігали проявів загальної токсичності після інтратуморальної хіміотерапії. Динаміка загальних лабораторно-клінічних і біохімічних показників не свідчила про прикмети ендотоксикозу. Ускладнення виникли лише у трьох випадках. Серед них у двох хворих контрольної і одного хворого основної групи після трансторакальних пункцій виник локальний пневмоторакс, який успішно був ліквідований повторними пункціями з евакуацією повітря з плевральної порожнини, що не вплинуло на результати наступного лікування. Летальних

випадків під час інтратуморальної хіміотерапії та на протязі всього передопераційного періоду у хворих обох груп не було.

Після радикальних операцій ускладнення виникли у 5 (16,7%) хворих контрольної групи: у 2 – бронхіальна фістула (один хворий 4 стадії помер), у одного порушення мозкового кровообігу (помер), у одного (4 стадії) - легенево-серцева недостатність (помер), у одного – інфаркт міокарду (помер). Післяопераційна летальність склала 13,3%. В основній групі лише у одного хворого виникла емпієма, яка успішно була ліквідована консервативними міроприємствами. Летальних випадків ми не спостерігали.

Патогістологічні дослідження операційного матеріалу первинних ракових пухлин легені доводять, що незалежно від гістологічного різновиду та ступеня диференційовки плоскоклітинних карцином аденокарцином, термохіміотерапія призводить до просторих незворотніх змін у ракових клітинах з втратою їх ядерного (генетичного) апарату (каріопікноз, каріорексис, каріолізис). Осередки коагуляційного та колікваційного некрозів пухлинної паренхіми у поєднанні з крововиливами, фібриноідними набряками строми карцином є морфологічними еквівалентами нежиттєздатності карцином під впливом термохіміотерапії. Морфометричні показники об'ємного вмісту залишків життєздатної пухлинної паренхіми після термохіміотерапії становлять: в плоскоклітинних карциномах -

(10,2±3,1)% проти контролю - (64,2±6,3)%, а в аденокарциномах - (8,4±2,8)% проти контролю - (70,1±7,8)%. Таким чином, завдяки цілеспрямованим антибластомним втручанням на передопераційному етапі лікування хворих на рак легені, можна досягти вірогідного (6-8 кратного) зменшення вмісту пухлинної паренхіми в карциномах.

Проаналізована тривалість життя хворих. Пятирічний термін в основній групі прожили (45,3±10,45)%, в той час як у контрольній групі лише (30,52±9,58)%. Різниця в показниках статистично не достовірна, однак відмічена позитивна тенденція до зростання тривалості життя хворих після передопераційної інтратуморальної термохіміотерапії.

Висновки. Передопераційна трансторакальна інтратуморальна хіміотерапія підвищуючи концентрацію цитостатику безпосередньо в області пухлини легені має виражений антибластомний ефект, не викликає загальної токсичної дії хіміотерапії на організм, відносно добре переноситься хворими.

Передопераційна трансторакальна інтратуморальна термохіміотерапія хворих на рак легені посилює девіталізацію злоякісних клітин перед операцією, покращує абластику хірургічного втручання, не ускладнює наступної радикальної операції і післяопераційного періоду, дає змогу розраховувати на зростання тривалості життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко З.П., Міщенко А.Н., Гулак Л.О. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 1991-1996 рр. - К., 1997. - 111с.
2. Харченко В.П., Кузьмин І.В. Рак легкого. - М.: Медицина. - 1995. - 479с.
3. Пирогов А.И., Перельман М.И., Ким К.И. и др. Современные аспекты хирургии рака легкого // Тез. докл. 3 Всесоюзного съезда онкологов. - Ростов, 1986. - С.148-151.
4. Присяжнюк А.Е., Федоренко З.П. Злокачественные новообразования легких у населения Украинской ССР // Клиническая онкология: Респ. межвед. сб.-1982.-Вып.2.-С.19-20.
5. Elias A., Skarin A., Leong T. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non small cell lung cancer // Lung cancer. - 1997. - Vol.17(1). - P.146-161.
6. Tonato M. The role of neoadjuvant chemotherapy in non small cell lung cancer. Chest. 1996. - Vol.109 (5) - P.93-95.
7. Родзаєвський С.А., Бабій Я.С., Югрінов О.Г. і співавтори. Ефективність трансторакальної пункції в діагностиці та лікуванні хворих на рак легень.// Клінічна хірургія. - 1993. - №9-10. - С.45-50.
8. Галахин К.А., Ганул В.Л., Зотиков Л.А. Ультроструктурные эффекты в опухолях при лучевом и термическом воздействиях и при их сочетании// Гипертермия в онкологии: 2й Всесоюзный симпозиум с международным участием. - Минск, 1990. - т.1. - С.84.
9. Жаврид Э.А., Осинский С.П., Фрадкин С.З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. - Киев: Наукова думка, 1987. - 256 с.
10. Мединець Ю.Р., Смоланка І.І. Пристрій для височастотної терапії внутрішніх органів. Патент України №25542 А від 30.10.98.

SUMMARY

PREOPERATIVE TRANSTHORACIC INTRATUMOR THERMOCHEMOTHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER

I.I. Smolanka

57 patients with lung cancer were administered transthoracic intratumor chemotherapy. Among them 27 patients received it simultaneously with hyperthermia and 30 patients without hyperthermia. After it 55 patients underwent radical surgery.

Preoperative transthoracic intratumor chemotherapy, while increasing the concentration of cytostatic in the tumor has an expressed antitumor effect, does not cause a general toxicity and is well tolerated by the host.

Preoperative transthoracic intratumor thermochemotherapy leads to a significant devitalization of tumor cells before surgery, improves ablative of surgery and does not complicate radical surgery and its postoperative period. This approach is well tolerated and results in major tumor response and allow to prolonged survival time.