



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76850 (13) C2
(51) МПК (2006)

A61M 5/44

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 38/21

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНУ МЕЗОТЕЛІОМУ ПЛЕВРИ

1

(21) 20041008678

(22) 25.10.2004

(24) 15.09.2006

(46) 05.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Ганул Валентин Леонідович, Ганул Андрій
Валентинович, Шевченко Анатолій Іванович(73) Інститут онкології Академії медичних наук
України(56) The Cardiopulmonary and Critical Care Journal,
2002.- 121.- Р.480-487

Современная онкология.- т.2.- № 4, 2000

Ann.Surg. Oncol.- V. 10 (2), 2003.- Р. 176 - 183

(57) Спосіб лікування хворих на злоякісну мезоте-
ліому плеври, що включає проведення оператив-

2

ного втручання та внутрішньоплевральної перфу-
зійної хіміогіпертермії, який відрізняється тим, що
з 3–4 доби після операції проводять внутрішньоп-
левральну перфузійну хіміогіпертермію 2–3 сеан-
сами при температурі рідини на вході в плевраль-
ну порожнину 45°C та 42°C на виході з
плевральної порожнини з тривалістю процедури в
1 годину із застосуванням 50мг цисплатину на се-
анс та одночасним внутрішньовенним введенням
50мг доксорубіцину або 2000мг гемзару на сеанс і
паралельно внутрішньоплеврально вводять по 3
млн МО лаферону протягом 10 днів.

Вінахід належить до медицини, а саме до клі-
нічної онкології і може бути використаний при ліку-
ванні хворих на злоякісну мезотеліому плеври.

Злоякісна мезотеліома може виникнути з клі-
тин мезотелія плеври в (80% випадків), очеревини
і дуже рідко - в перикарді та оболонках яєчка. Ме-
зотеліома вважається агресивною пухлиною з ду-
же поганим прогнозом. Виживаність при мезотелі-
омі плеври знаходиться в межах від 10 до 17
місяців від початку симптомів та 9-13 місяців від
первинної діагностики [1].

Злоякісну мезотеліому прийнято розділяти за
розповсюдженістю на вузлову та дифузну, по гіс-
тологічній структурі - на епітеліоїдну, саркоматозну
та змішану форми. [2].

Радикальні хірургічні операції - плевректомія
та плевропневмонектомія виконуються достатньо
рідко, характеризуються високою післяоперацій-
ною летальністю (до 15%) та низькими показника-
ми виживаності (медіана від 1 до 1,5 років) [1,3].

В онкології використовують гіпертермію як за-
сіб посилення протипухлинної дії хіміопрепаратів.
Механізм дії гіпертермії пов'язують з прямою цито-

токсичною дією на клітини злоякісної пухлини, що
викликає порушення репарації ДНК, денатурацію
білків, індукцію білків теплового шоку, які можуть
бути рецепторами для природних клітин-килерів,
індукції апоптозу та гальмування ангиогенезу [4].
Комбінація гіпертермії та хіміотерапії заснована на
синергізмі дії тепла та протипухлинних препаратів.
Виникаюча про цьому зона деваскуляризації, а
пізніше - рубцева зона, сприяють умовам, що за-
побігають рецидуванню та метастазуванню пато-
логічних клітин. Такого ефекту неможливо досягти
ні при одному з альтернативних гіпертермії мето-
дів [5].

Відомі способи лікування, при яких проводять
хіміотерапію в комбінації з гіпертермією всього
тіла при злоякісній мезотеліомі плеври [6], а також
застосування внутрішньоплевральної перфузійної
гіпертермо-хіміотерапії після відео- торакоскопіч-
ного втручання при злоякісних плевральних дисе-
мінаціях [7].

За прототип обрано спосіб комбінації циторе-
дуктивного хірургічного втручання з інтраоперацій-
ною внутрішньогрудною хіміогіпертермією при

(13) C2

(11) 76850

(19) UA

злоякісній мезотеліомі плеври [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 pleural mesothelioma // Ann. Surg. Oncol. - 2003. - Vol.10 - P.176-82].

Даний спосіб лікування поєднує хірургічне втручання з інтраопераційною внутрішньоплевральною хіміогіпертермією із застосуванням цисплатину та доксорубіцину при температурі від 40 до 41°C на протязі 90 хвилин.

Позитивними сторонами прототипу є комбінація хірургічного втручання з максимально можливим видаленням тканини пухлини та інтраопераційного проведення внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії.

Недоліками прототипу є:

- висока травматичність проведеного одномоментного лікування;

- неможливість проведення повторних сеансів внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії в післяопераційному періоді;

- відсутність системної хіміотерапії в поєднанні з внутрішньоплевральною перфузією цитостатиків під час сеансу гіпертермії.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври шляхом виконання оперативного лікування та проведення повторних сеансів внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії в ранньому післяопераційному періоді в комбінації з системною хіміотерапією та лаферонотерапією, що дає можливість посилити протипухлинну дію цитостатичних препаратів та призведе до покращання результатів лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври.

Проголошена задача вирішується наступним чином.

Після встановлення діагнозу злоякісної мезотеліомі плеври хворому виконується оперативне втручання-стандартну торакотомію по 5 міжребер'ї праворуч чи ліворуч (в залежності від сторони ураження). Після ревізії плевральної порожнини максимально видаляється тканина злоякісної пухлини плеври, легеня мобілізується на всьому протязі. В плевральну порожнину встановлюється два дренажі: верхній - в другому міжребер'ї, нижній - над діафрагмою в задньому синусі; рана грудної стінки пошарово зашивається, дренажі підключають до активної аспірації.

Наступного дня в плевральну порожнину вводиться до 1200-1500мл. фізіологічного розчину для запобігання облітерації плевральної порожнини, дренажі перекидаються. З 3-4 доби проводиться сеанс перфузійної внутрішньоплевральної хіміогіпертермії.

Для проведення процедури застосовують: перистальтичний насос АГУП-1м, термостат ТПС з електроконтактним термометром ТПК-2П-83, два електронних термометри з виносним термодатчиком (ЕМ 899 фірми "Ortgon Scientiaic", робочий діапазон температури від -50° до 70°C), скляну спіральну трубку та одноразові системи для внутрішньовенних інфузій.

До верхнього дренажу з плевральної порожнини під'єднується поліхлорвінілова трубка від

одноразової системи для внутрішньовенних інфузій з підключеним виносним термодатчиком електронного термометру та проводиться через перистальтичний насос до спіральної скляної трубки, що розміщена в водяній бані термостату. Відвідний кінець скляної трубки за допомогою поліхлорвінілової трубки підключається до нижнього дренажу, до якого підключений виносний термодатчик електронного термометру. На відключених плевральних дренажах прокачується система для витіснення повітря та заповнюється фізіологічним розчином. В плевральну порожнину вводиться розчин цисплатину, дренажі підключаються до системи та починається сеанс перфузії, який здійснюється в закритому стерильному контурі.

Контроль температури в водяній бані термостату підтримується автоматично електроконтактним термометром та регулюється по потребі.

Контроль перфузійної рідини на вході та на виході здійснюється електронними датчиками та витримується в режимах 45°C - на вході та 42°C - на виході з плевральної порожнини, тривалість процедури становить 1 годину, швидкість перфузії - 200мл на хвилину.

На один сеанс використовується (пропорційно їх кількості) цисплатин внутрішньоплеврально з розрахунку 60мг/м курсової дози та доксорубіцин з розрахунку 50мг/м² внутрішньовенно крапельно або комбінації платини з іншими цитостатиками, що застосовуються при лікуванні мезотеліомі.

По закінченні сеансу перфузії в плевральну порожнину вводиться антибіотик і дренажі перекидаються. Зберігання рідини в плевральній порожнині об'ємом до 1500мл запобігає її облітерації та забезпечує можливість проведення наступних сеансів лікування. Повторний сеанси проводять через 2-3 доби.

Даний спосіб лікування дає можливість проведення до 3-4-х сеансів. Під час лікування проводиться лаферонотерапія в дозі 3млн. Од. на протязі 10 днів внутрішньоплеврально.

По закінченні курсу лікування залишки рідини з плевральної порожнини та дренажі видаляються. В подальшому проводиться хіміопроменеве лікування в залежності від розповсюдженості захворювання та об'єму виконаного оперативного втручання.

Прикладами конкретного використання способу можуть бути витяги з історій хвороб двох хворих.

I. Хвора В., 1971р.н. Історія хвороби №7137.

В обласному онкологічному диспансері встановлено діагноз - дифузна мезотеліома плеври зліва Т-2 N-0 M-0 кл. Група 2, лівобічний ексудативний плеврит та проведено 5 курсів системної хіміотерапії. У хворої постійно накопичувався ексудат в плевральній порожнині, що потребувало періодично евакуації його шляхом плевральних пункцій з інтервалом в 2-3 тижні.

15.10.03. хвора госпіталізована в торакальне відділення Інституту Онкології АМНУ. Після загальноклінічного обстеження вирішено провести оперативне втручання з наступним курсом внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії. 23.10.03 року виконана операція-паліативне вида-

лення пухлини плеври ліворуч, встановлено 2 дренажі - в 2 та 7-му міжребер'ях. 22.10.03р. в плевральну порожнину введено 1500мл фізіологічного розчину, дренажі перекриті. 23.10.03р. проведено перший сеанс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії з цисплатин 50мг, внутрішньовенно крапельно - гемзар 2гр. Перфузійна рідина з верхнього дренажу через перистальтичний насос АГУП 1-м поступала в спіральну скляну трубку, розташовану в водяній бані термостату ТПС, де здійснювався її теплообмін, та через нижній дренаж в плевральну порожнину. Температура в водяній бані підтримувалась автоматично електроконтактним термометром ТГЖ-2П-83, а також регулювалась ним по потребі. Контроль температури на вході та на виході з плевральної порожнини здійснювався за допомогою електронних термометрів ЕМ 899, термодатчики яких підключені до дренажів. Тривалість сеансу становила 1 годину при вхідній температурі перфузійної рідини 45°C та вихідній - 42°C, швидкість перфузії - 200мл, на годину. Рідина в плевральній порожнині залишена до другого сеансу, який виконаний 26.10.03р. Наступні 2гр. гемзару внутрішньовенно крапельно введено на 8 день від початку лікування. На протязі 10-ти днів в плевральну порожнину вводилось по 3млн. Од. лаферону. 01.11.03р. залишкова рідина з плевральної порожнини та дренажі видалені. Патогістологічне заключення №22811-5 - злоякісна епітеліоїдна мезотеліома. З інтервалом в 3 тижні хворий проведено ад'ювантний курс системної хіміотерапії та курс променевої терапії в дозі 34.05 Грей на ділянку залишкової пухлини в апертурі грудної клітини. Контрольне обстеження 01.10.04р. - даних за рецидив хвороби або метастазування не виявлено.

II. Хворий Г., 1955р.н., історія хвороби №5054.

Поступив в торакальне відділення Інституту Онкології АМНУ 1.06.2004 року. Після обстеження встановлено діагноз - дифузна мезотеліома плеври праворуч Т-3 N-0 M-0 кл. група 2, правобічний ексудативний плеврит. 06.06.04р. виконано оперативне втручання - паліативне видалення пухлини плеври праворуч, встановлено 2 дренажі - в 3 та 7-му міжребер'ях. 07.06.04р. в плевральну порожнину через дренажі введено 1500мл фізіологічного розчину. 09.06.04р. проведено перший сеанс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії з цисплатин 50мг. Перфузійна рідина з верхнього дренажу через перистальтичний насос АГУП 1-м поступала в спіральну скляну трубку, розташовану в водяній бані термостату ТПС, де здійснювався її теплообмін, та через нижній дренаж в плевральну порожнину. Температура в водяній бані підтримувалась автоматично електроконтактним термометром ТПК-2П-83, а також регулювалась ним по

потребі. Контроль температури на вході та на виході з плевральної порожнини здійснювався за допомогою електронних термометрів ЕМ 899, термодатчики яких підключені до дренажів. Тривалість сеансу становила 1 годину при вхідній температурі перфузійної рідини 45°C та вихідній - 42°C, швидкість перфузії - 200мл, на годину. Рідина в плевральній порожнині залишена до другого сеансу, який виконаний 11.06.04р. з внутрішньоплевральною перфузією цисплатин 50мг та внутрішньовенно крапельно - 50мг доксорубіцину. Третій сеанс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії з цисплатин 50мг та внутрішньовенного крапельного введення 50мг доксорубіцину проведено 15.06.04р. Під час лікування проводилась лаферонотерапія: по 3млн. лаферону внутрішньоплеврально на протязі 10 днів. 18.06.04р. залишки рідини з плевральної порожнини та дренажі видалені. Патогістологічне заключення №16533-7 - злоякісна епітеліоїдна мезотеліома. В подальшому проведено 2 курсу хіміотерапії з лаферонотерапією. Контрольне обстеження 05.10.04р. - даних за рецидив хвороби не виявлено, хворий знаходиться під наглядом.

За заявленою методикою проведено лікування 6 хворих, ускладнень не було.

Джерела інформації.

1. Chahinian A.P., Rusch V.W. Malignant mesothelioma //Cancer Medicine. - 1997. - P.1805-20.

2. Kidler H.L., Vogtland N.J. Mesothelioma //Oncologic Therapies. - 1999. - P.635-51.

3. Brega Massane P.P., Valente M., Lequaglie C., Cataldo I. Ecstrapleural pneumonectomy for pleural mesothelioma //Proc. ECCO 10. - 1999. - ab 1056.

4. Fulk M.H., Issels R.D. Invined Review: Hyperthermia in oncology. //Int J. Hyperthermia. - 2001. - Vol.17. - P.1-19.

5. Баллюзек Ф.В. и др. Управляемая гипертермия. //СПб.: "Невский диалект". - 2001. - С.22-38.

6. Bakhshandeh A.; Brims I.; Eberhardt K.; Wiedemann G.J. Химиотерапия в комбинации с гипертермией всего тела при злокачественной мезотелиоме плевры //DMW: Dtsch. Med Woshenschr. - 2000. - Vol.11. - P.317-319.

7. Watanabe S., Sacasegama K., Shimokava S., Kariatsumari K., Sacata R. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy under video-assistend surgery for malignant pleural dissemination: a care report. //Anticancer Res. - 2002. - Vol.22. - P.3781-3.

8. 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 (прототип).