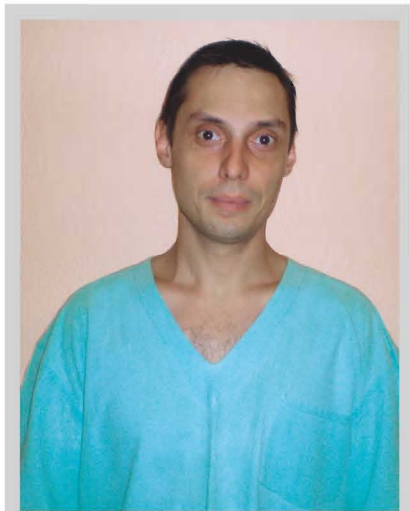


Національний інститут раку, Київ

РЕГІОНАРНА ІЗОЛЬОВАНА ПЕРФУЗІЯ — ХІРУРГІЧНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ САРКОМ М'ЯКИХ ТКАНИН (огляд літератури)



О.Й. Жовський, Г.І. Климяк

Адреса:
Жовський Олексій Йосифович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку МОЗ України
Тел.: (044) 259-01-85
E-mail: alex11121979@ukr.net

Ключові слова: регіонарна ізольована перфузія, локальна гіпертермія, фактор некрозу пухлини.

Захворюваність на саркоми м'яких тканин (СМТ) у дітей становить до 15% і займає 4-те рангове місце серед усіх злоякісних новоутворень дитячого віку. Ізольована регіонарна перфузія (ІРП) — це хірургічна процедура, яка реалізує можливість проведення хіміотерапії в ізольованому від загального кровотоку анатомічному регіоні. При застосуванні методу ІРП із використанням мелфалану та фактора некрозу пухлини (ФНП- α) в умовах локальної гіпертермії повний регрес пухлини досягається у 28–100% випадків, частковий регрес — до 48%. У середньому частка виникнення локального рецидиву захворювання після ІРП становить 10–15% через 3–24 міс (у середньому 22 міс) після проведення маніпуляції. Метод ІРП в лікуванні СМТ кінцівок з використанням ФНП- α є ефективним, високотехнологічним і відповідає сучасним вимогам клінічної онкології.

Покращення результатів лікування дітей з рефрактерними формами сарком м'яких тканин (СМТ) становить одну з найбільш складних проблем сучасної онкопедіатрії. Захворюваність на СМТ у дітей становить до 15% і займає 4-те рангове місце серед усіх злоякісних новоутворень дитячого віку. Незважаючи на успіхи, досягнуті в лікуванні дітей з прогностично несприятливими формами СМТ за останні десятиріччя завдяки застосуванню сучасних програм комплексного лікування, прогноз для дітей з прогностично несприятливими та рецидивними формами захворювання залишається й надалі незадовільним (рівень виживаності пацієнтів з прогностично несприятливими та рецидивними формами СМТ становить лише 30–35% та 15–25% відповідно).

Локалізація ураження різноманітна і в першу чергу залежить від морфологічного типу пухлини: ураження нижніх кінцівок досягає 46%, верхніх кінцівок — 13%, тулуба — 19%, ретроперитонеального простору — 12%, голови та шиї — 9%, інших локалізацій — до 1% [10].

Часто при виявленні пухлини як з боку хворого, так і лікарів загальної ланки виникають діагностичні помилки, які призводять до вибору хибної лікувальної тактики, виконання нерадикальних оперативних втручань, що в подальшому значно погіршує прогноз захворювання. У середньому від появи перших симптомів захворювання до встановлення вірного діагнозу проходить 6–12 міс [2].

Останнім часом істотно зросло значення методу регіонарної перфузії СМТ із застосуванням рекомбінантного антипухлинного некротизуючого фактора, інтерферону γ (INF γ) і мелфалану. Завдяки використанню комбінації вищезазначених препаратів вдається зменшити розміри но-

воутворень, а в низці випадків домогтися повного регресу пухлини. Метод дозволяє зменшити частку операцій ампутації кінцівок, яка, за даним літературних джерел, незважаючи на успіхи в лікуванні даної патології досягає 10–15%.

Ізольована регіонарна перфузія (ІРП) — це хірургічна процедура, яка реалізує можливість проведення хіміотерапії в ізольованому від загального кровотоку анатомічному регіоні. Метод дозволяє локально, в межах ураженого органа чи анатомічної ділянки, впливати на пухлину високими, системно непереносимими дозами цитостатиків та цитокінів, відмежовуючи решту організму від токсичного впливу застосовуваних хіміопрепаратів. З практичного погляду, використання методу ІРП доцільне у випадку локалізації пухлини на кінцівках, обумовлене технічно більш легким виділенням судинного пучка [1, 10].

Перші дані про внутрішньоартеріальну хіміотерапію з'явилися в 1950 р., коли С. Клорр та співавтори продемонстрували техніку процедури і значний регрес пухлини у експериментальних тварин при внутрішньоартеріальному введенні аміну. Подальше застосування цього методу у хворих підтвердило підвищення ефективності та зниження системної токсичності вищезазначеного препарату. Поява нових методик та апаратів штучного кровообігу дозволило R.F. Ryan і співавторам вперше в 1957 р. ізольовати різні органи собаки та провести їх ізольовану перфузію ембіхіном без значних токсичних ускладнень терапії. Для попередження «скидання» хіміопрепаратів в системний кровообіг через колатералі використовували низьку швидкість штучного кровотоку та тиск перфузату нижче середнього артеріального. Надалі з цією метою застосовували

накладання зовнішнього джгута проксимальніше рівня перфузії [1, 10].

Згодом, при використанні в лікуванні злоякісних новоутворень м'яких тканин широкого спектру різних хіміопрепаратів, враховуючи їх системну та локальну токсичність, частоту та тривалість загальної об'єктивної відповіді (ОВ) пухлини найбільш поширене використання при ІРП отримав алкілвалний агент — мелфалан. За даними J.A. Hansson та співавторів, із 14 хворих повна регресія пухлини становила 21%, часткова відповідь досягнута у 21% пацієнтів. Застосування мелфалану в комбінації з іншими протипухлинними препаратами підвищує частоту ОВ, так, за результатами лікування 85 хворих із використанням комбінації мелфалану та актиноміцину, за даними J.F. Thompson та співавторів, повна регресія пухлини становила 74%, часткова відповідь досягнута у 14% хворих. Доксорубіцин (74%) і цисплатин (18–50%) у монорежимі більш ефективні, ніж мелфалан (42%), однак значна місцева токсичність доксорубіцину та цисплатину (аж до некрозів м'яких тканин), короткий безрецидивний період після ІРП цисплатином та особливості фармакокінетики зумовили визнання **стандартом проведення процедури ІРП мелфалан з фактором некрозу пухлини (ФНП-α)**.

Проте перший досвід використання методу ІРП з цитостатиками виявився недостатньо ефективним і не здійснив значного впливу на частоту розвитку локальних рецидивів та віддалених метастазів. Розробляючи оптимальні умови для підвищення ефективності цитостатиків і зниження системної токсичності, R. Cavaliere і співавтори в 1967 р. вперше використали ІРП та локальне нагрівання ураженої кінцівки.

Під терміном «гіпертермія» розуміють підвищення тканинної температури до 43°C [6, 7]. Розрізняють наступні режими гіпертермії: легка гіпертермія (39–40°C), помірна (40–41°C) та істинна гіпертермія (41–43°C). Комбіноване застосування локальної гіпертермії з цитостатиками під час ІРП значно підвищує внутрішньопухлинну концентрацію хіміопрепаратів та знижує резистентність ракових клітин до протипухлинних препаратів, що дозволяє досягти вираженого лікувального ефекту при порівняно низьких рівнях тканинної температури [1, 7, 10]. Гіпертермія більше 41°C корелює з високою частотою проявів місцевої токсичності і в даний час в клінічній практиці майже не використовується. За даними різних джерел, частота ОВ пухлини підвищується до 62–96% при проведенні ІРП в режимі гіпертермії і не залежить від рівня тканинної температури.

Новий розвиток та більш широке використання методу ІРП отримав із відкриттям на початку 90-х років минулого

століття рекомбінантної форми ФНП-α. Вивчення *in vitro* та *in vivo* показало, що ФНП-α селективно викликає необоротну вазоплегію та множинні некрози в пухлинній тканині [4–8]. Описано наступні механізми дії цього цитокіну:

- Прямий цитотоксичний ефект обумовлений посиленням дії цитостатичних засобів і гіпертермії в результаті підвищення проникності капілярів пухлини.
- Пряма й непряма токсична дія на ендотеліальні клітини — активація нейтрофілів, тромбоцитів, макрофагів і посилення їх адгезії вибірково на ендотеліальні клітини судин пухлини, що веде до внутрішньосудинних тромбозів, ішемічного некрозу та руйнування судинної архітектури пухлини.
- Активація специфічної та неспецифічної імунної відповіді, що викликає геморагічний некроз в пухлині. ФНП-α стимулює продукцію біологічно активних медіаторів: ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, тромбоцитарного фактора росту, простагландинів і лейкотрієнів, CD16⁺, NK.

Однак системне введення препарату супроводжується розвитком клінічної картини септичного шоку в 10–12% випадків через 8–12 год після його введення, коли спостерігається дисбаланс між сироватковим рівнем цитокіну і кількістю циркулюючих до нього рецепторів. ІРП дозволяє вводити ФНП-α в ефективних дозах і в комбінації з мелфаланом і локальною гіпертермією, досягаючи протипухлинного ефекту у більшості хворих із частотою ОВ 65–100%. Проби *in vitro* показують, що ІFN γ збільшує кількість рецепторів до ФНП-α на пухлинних клітинах і потенціює його дію, однак *in vivo* синергізму протипухлинної дії цитокінів не спостерігається, а явища токсичності посилюються [3, 4, 9].

Показаннями для проведення ІРП є резистентні форми СМТ кінцівок великих розмірів із ураженням магістрального судинно-нервового пучка, пухлини із ураженням декількох груп м'язів радикальне видалення яких призведе до каліцтва. Залишається відкритим і невивченим питання використання методу ІРП у дітей.

Протипоказаннями до проведення процедури ІРП є непереносимість активних компонентів, цитостатиків, які є обов'язковими при проведенні лікування; серцево-судинні захворювання: венозні тромбози, оклюзійні артеріальні захворювання, серцеві аритмії; важкі форми захворювання легень; асцит; гематологічно значимі порушення з боку периферійної крові: кількість лейкоцитів < 2,5; гемоглобін < 90 г/л; кількість тромбоцитів < 60; кровотеча чи геморагічний діатез. До протипоказань відносять клінічно значиму ниркову недостатність: наприклад нефротичний синдром, кількість

креатиніну плазми > 150 ммоль/л; кліренс креатиніну < 50 мл/хв; клінічно значимі порушення функції печінки: при рівні трансаміназ, вищому в 2 рази за допустимі значення; при рівні білірубіну в 1,25 рази вищому за верхню границю норми; протипоказання до використання вазопресорів та антикоагулянтів.

Етапи проведення ІРП:

I етап — виділення магістральних судин для ураженого регіону.

II етап — ізоляція судинної мережі органа, який піддають перфузії:

- канюляцію магістральних судин проводять через поперечні розрізи: спочатку вена, а потім артерія, проксимальніше ураженої ділянки;
- під час канюляції системно вводять гепарин (2 мл);
- кліпування судин виконують у тій самій послідовності, як і їх канюляцію.

III етап — заповнення первинного об'єму перфузатом у кількості 700 мл, що складається з 500 мл 0,9% розчину NaCl, 10 мл 2% розчину папаверину, 200 мл 0,25% розчину новокаїну, 200 мл 10% розчину альбуміну та 5000–10 000 од. гепарину.

IV етап — накладання джгута проксимальніше рівня канюляції для попередження «скидання» в системний кровообіг через колатералі цитостатичних агентів.

V етап — приєднання ізольованої судинної мережі до системи штучного кровообігу.

На цьому етапі у випадку клінічно збільшених лімфатичних вузлів, в окремих випадках, виконують регіонарну лімфаденектомію.

VI етап — перфузія ізольованого від системного кровообігу органа в умовах локальної нормо- чи гіпертермії введенням в ізольовану циркуляцію цитотоксичних агентів. Швидкість перфузії розраховується за формулою: об'єм кінцівки, яку перфузують (визначається за програмою Lienard and Lejeun) [8, 9], помножений на постійну величину 40 мл/хв і залежить також від вихідного артеріального тиску, обсягу перфузату та наявності системного скидання. Моніторинг скидання в системний кровотік проводиться методом вимірювання радіоактивності в системному кровообігу із використанням альбуміну або еритроцитів мічених ⁹⁹Tc. Низька початкова (визначальна) доза ⁹⁹Tc альбуміну (еритроцитів) (0,05 МВг/кг b.w.) вводиться в системний кровообіг із вимірюванням початкової (базальної) сцинтиляційної активності шляхом прекардіальної сцинтиляційної проби. Зміни радіоактивного рівня визначаються програмою вимірювання кумулятивної радіоактивності. Корекція скидання проводиться зменшенням швидкості перфузії, повторним накладанням джгута, переустановленням судинних затискачів проксимальніше (кліпс).

VII етап — введення цитотоксичних агентів. Після того, як хірург переконається, що циркуляція стабільна і скидання у системний кровотік у межах допустимих значень, через еферентний рукав екстракорпоральної системи вводять цитотоксичні агенти. Спочатку вводиться ФНП-α болюсно або повільно із розрахунку 3 мг для верхньої кінцівки, 4 мг — для нижньої кінцівки. Через 30 хв вводиться мелфалан болюсно в дозі 10 мг/л об'єму для нижньої кінцівки та 13 мг/л об'єму для верхньої кінцівки. Дозу препарату можна обчислити за масою тіла пацієнта: 0,6–1,0 мг/кг — для верхньої, 1,0–1,4 мг/кг — для нижньої кінцівки. Максимальна доза цитостатику при ІРП нижньої кінцівки — 140 мг; верхньої кінцівки — 70 мг. Для попередження рефлекторного спазму судин рекомендовано повільне введення препарату. Тривалість перфузії — 60–90 хв.

За А.М.М. Eggermont, на початку процедури температура становить 38°C, її підвищують до досягнення тканинної температури 39–40°C після введення мелфалану. За Fraker — температура перфузату підвищується ініціально. Після досягнення стабільної тканинної температури 38,5–40°C вводять цитотоксичні агенти без значної паузи.

VIII етап — процедура відмивання. У кінці ІРП перфузат з циркулюючою кров'ю збирається в резервуар. Паралельно в контур ізольованої циркуляції додаються розчини для відмивання — 3–6 л при ІРП нижньої та 1–2 л — для верхньої кінцівки. Швидкість перфузії не змінюється. Відмивання продовжується доти, поки колір перфузату не стане світлим. Тривалість процедури відмивання не має перевищувати 20 хв — оксигенація регіону, де проводили перфузію, на цьому етапі припиняється.

IX етап — завершення процедури. Хірург спочатку витягує венозну канюлю, а потім — артеріальну із ушиванням стінки судин. Знімає джгут. У циркуляцію вводять 1% розчин протаміну сульфату з розрахунком 1 мг препарату на 1 мг введеного гепарину. Протягом перших 3 діб хворий перебуває в палаті інтенсивної терапії з проведенням моніторингу життєво важливих функцій.

При використанні методу ІРП для оцінки токсичності керуються критеріями за системою «WEIDEBANK» (табл. 1).

Регіонарна перфузія, як і інші локальні методи лікування, не впливають на частоту появи віддалених метастазів, але попереджає виникнення місцевого рецидиву, збільшує час до прогресування захворювання, дозволяє зберегти кінцівку більш ніж у 80% хворих. У даний час при місцево-розповсюджених формах пухлин кінцівок та нерезектабельних СМТ метод ІРП кінцівки з мелфаланом

і ФНП-α є стандартом лікування в багатьох країнах Європи [8, 9].

Таблиця 1 Критерії оцінки місцевої токсичності за системою «WEIDEBANK»

I ступінь	Немає суб'єктивних і об'єктивних явищ, без побічних ефектів
II ступінь	Легка еритема та/або набряк (свербіж)
III ступінь	Значна еритема та/або набряк з пухирями; легке порушення функцій кінцівки
IV ступінь	Виражений епідермоліз та/або явне пошкодження глибоких тканин, що викликають стійкі функціональні розлади; загрозливий або маніфестаційний синдром стиснення
V ступінь	Пошкодження м'яких тканин кінцівок, що вимагають ампутації

До ускладнень методу слід віднести місцеву та системну токсичність. Проявами локальної токсичності є: висип, шкірний свербіж, гіперемія, набряк, болі по ходу судин, периферична нейропатія. Ступінь місцевої токсичності залежить від використаного при перфузії цитостатику, рівня локальної гіпертермії, тривалості стиснення м'яких тканин (набряк при перфузії, застосування джгута). Місцева токсичність переважно носить легкий характер, не перевищуючи I–II ступеня. За даними Joseph M. Klausner та співавторів (2006 р.), у 15–30% пацієнтів після процедури ІРП спостерігаються явища місцевої токсичності III–IV ступеня за системою «WEIDEBANK», які проявляються у вигляді вираженої шкірної еритеми із пухирями, пошкодження глибоких тканин, маніфестації синдрому стиснення. У 25–40%, як правило на 3–4-й день, виникають больові відчуття та відчуття дискомфорту, які спонтанно проходять на 2–3 тиж після виконання ІРП. Більш тривалі периферичні нейропатії та трематезії спостерігаються в 1–4% випадків. Проте в 0,8% випадків, особливо після істинної гіпертермії (41–43°C), спостерігається виражений некроз м'яких тканин, який вимагає виконання ампутації кінцівки. Судинні ускладнення зустрічаються рідко і пов'язані із виконанням артеріотомії, у вигляді гострих тромбозів — у 2,5% випадків [10]. Системна токсичність, обумовлена скиданням цитостатиків у системну циркуляцію, не відрізняється від токсичності стандартних схем хіміотерапії. Скидання цитокіну супроводжується грипоподібним синдромом і, як зазначено вище, в 10–12% випадків — клінічною картиною септичного шоку. Допустима величина скидання в системний кровотік становить 0–8%

Таблиця 2 Частота ОВ при ІРП мелфаланом та ФНП-α в умовах локальної гіпертермії

Режим ІРП	Автори	Кількість пацієнтів	ПР (%)	ЧР (%)	ОВ (%)
Мелфалан та ФНП-α	Eggermont A.M.M. et al., 1999	246	28	48	76
Мелфалан та ФНП-α	Hill S. et al., 1993	8	100	0	100
Мелфалан та ФНП-α	Santinami M. et al., 1996	10	70	20	90
Доксорубіцин та ФНП-α	Di Filippo F. et al., 1999	20	26	64	90

Примітка: ЧР — частковий регрес, ПР — повний регрес.

і залежить від застосовуваної дози цитотоксичних препаратів. При величині скидання більше 10% проведення методу ІРП припиняється [1, 4, 10].

Як видно з табл. 2, за даними різних авторів, при застосуванні методу ІРП із використанням мелфалану та ФНП-α в умовах локальної гіпертермії повний регрес пухлини досягається в 28–100% випадків, частковий регрес — до 48%. У середньому частка виникнення локального рецидиву захворювання після ІРП становить 10–15% через 3–24 міс (у середньому 22 міс) після проведення маніпуляції [1, 10].

Позитивними сторонами методу є досягнення вираженого лікувального ефекту, можливість регіонарного впливу цитостатичних агентів на уражений орган, можливість застосування цитотоксичних доз хіміопрепаратів та цитокінів, можливість регіонарного проведення гіпертермії, використовуючи як власний цитостатичний ефект, так і властивість потенціювати протипухлинну дію хіміопрепаратів, теоретично передбачуване посилення дії алкілувальних агентів, високий парціальний тиск кисню, а також можливість видалення мобілізованих пухлинних клітин разом із перфузатом при проведенні процедури відмивання.

У результаті застосування методу неoad'ювантного ізольованого біохіміотерапевтичного лікування вдається ліквідувати ряд негативних симптомів системної ПХТ, таких як розпад пухлини, кровотеча, зниження загальної інтоксикації і отримати можливість перевести процес в категорію операбельних, зі збереженням кінцівки.

Слід підкреслити, що метод ІРП лікування СМТ кінцівок з використанням ФНП-α є ефективним, високотехнологічним і відповідає сучасним вимогам клінічної онкології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфольд В.М. (2004) Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей. Практическая онкология, 5(4): 276–284.
2. Решетов И.В., Махсон А.Н., Дрошнев И.В., Рахманин Ю.А. (2004) Реконструктивные и пластические операции при саркомах мягких тканей конечностей, 5(4): 268–275.
3. Aderka D., Sorkine P., Abu-Abid S. et al. (1998) Shedding kinetics of soluble TNF after systemic TNF-leaking during ILP. Relevance to the pathophysiology of septic shock. J. Clin. Invest., 101(3): 650–659.
4. Creech O.J. Jr., Kremenz E.T. (2001) Cancer chemotherapy by perfusion. Curr. Oncol. Rep., 3: 359–367.
5. De Wilt J.H.W., ten Hagen T.L.M., de Boeck C. et al. (2000) Tumor necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumor tissue after isolated limb perfusion. Brit. J. Cancer., 82: 1000–1003.
6. Eggermont A.M.M., de Wilt J.H.W., ten Hagen T.L.M. (2003) Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. Lancet Oncol, 4: 429–437.

7. Eggermont A.M.M., Schraffordt-Koops H., Klausner J.M. et al. (1999) Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 86: 1742–1749.

8. Hildebrandt B., Rau B., Gellermann J. et al. (2004) Standards and perspectives in locoregional hyperthermia. *Wien Med. Wochenschr.*, 154(7–8): 148–158.

9. Lejeune F.J., Pujol N., Lienard D. et al. (2000) Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNF and

melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Europ. J. Surg. Oncol.*, 26: 669–678.

10. Shmookler B., Bickels J., Jelinek J., Sugarbaker P., Malawer M. (2001) Musculoskeletal. *Cancer Surgery*, 608.

Регионарная изолированная перфузия — хирургический метод лечения сарком мягких тканей (обзор литературы)

А.И. Изювский, Г.И. Климычук

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Заболеваемость саркомами мягких тканей (СМТ) у детей составляет до 15% и занимает 4-ое ранговое место среди всех злокачественных новообразований детского возраста. Изолированная регионарная перфузия (ИРП) — это хирургическая процедура, которая реализует возможность проведения химиотерапии в изолированном от общего кровотока анатомическом регионе. При использовании метода ИРП с мелфаланом и фактором некроза опухоли (ФНО- α) в условиях локальной гипертермии полный регресс опухоли достигается в 28–100% случаев, частичный регресс — до 48%. В среднем доля возникновения локального рецидива заболевания после ИРП составляет 10–15% через 3–24 мес (в среднем 22 мес) после проведения манипуляции. Метод ИРП лечения СМТ конечностей с использованием ФНО- α является эффективным, высокотехнологичным методом, отвечающим современным требованиям клинической онкологии.

Ключевые слова: регионарная изолированная перфузия, локальная гипертермия, фактор некроза опухоли.

Regional isolated perfusion — surgical treatment of soft tissue sarcomas (literature review)

A.I. Izhovskiy, G.I. Klimnyuk

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The case rate for soft tissue sarcoma (STS) in children up to 15% and takes 4 rank among all malignant tumors of childhood. Isolated regional perfusion (IRP) — a surgical procedure that realizes the possibility of chemotherapy in isolation from the general circulation anatomical region. Using the method of using IRP melphalan and TNF- α in local hyperthermia achieved complete regression of tumors in 28–100% of cases, partial regression of up to 48%. The average share of local recurrence of the disease after the IRP is 10–15% after 3–24 months (mean 22 months) after the manipulation. IRP method of treatment of soft tissue sarcomas of extremities with use of TNF- α is an efficient, high-tech method which meets modern requirements of clinical oncology.

Key words: regional isolated perfusion, local hyperthermia, tumor necrosis factor.