

**ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХЭТАПНОЙ ВНУТРИПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ
ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ
ЭКССУДАТИВНЫМ ПЕРИКАРДИТОМ.**

Телепов В.В., Попов В.В., Сало С.В., Трембовецкая Е.М., Руденко Е.В.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии

им. Н.М.Амосова АМН Украины» г. Киев.

Описано лечение цитостатиками на последних стадиях онкоинтоксикации больных с опухолями органов переднего средостения, сопровождающихся экссудативным перикардитом, методом однократной двухэтапной внутривнутриперикардальной химиотерапии. Лечение проводилось у 11 пациентов. В сравнении с контрольной группой больных, продолжительность жизни пациентов исследуемой группы в среднем увеличилась с $2,4 \pm 1,3$ до $8,8 \pm 2,3$ месяцев.

Ключевые слова: онкологические заболевания органов переднего средостения, экссудативный перикардит, метастазирование в перикард, прорастание перикарда опухолью, двухэтапная внутривнутриперикардальная химиотерапия, цисплатин.

Согласно статистическим данным, онкология в Украине прочно занимает одно из ведущих мест в рейтинге причин заболеваемости совместно с патологией сердечно-сосудистой системы и травматологией [4]. Наибольшее количество экссудативных перикардитов (ЭП) возникает на фоне онкологических (39%) и вирусных (46%) заболеваний [3].

Среди онкопатологии (ОП), непосредственно связанной с ЭП, ведущее место занимают онкологические заболевания органов переднего средостения (ОЗОПС) и молочных желез (МЖ). Причем, из всех перикардальных выпотов, ЭП связанный с ОП имеет наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз, но при

определенных и своевременных методах лечения неблагоприятный прогноз проявляется в более отдаленном периоде [3,9].

Отсутствие методов ранней диагностики выпота опухолевого генеза и несвоевременное начало лечения приводят к прогрессированию экссудации с возможным развитием тампонады сердца и летальному исходу [6,8].

Цель работы – изучить непосредственные и отдаленные результаты по внедрению и применению двухэтапной внутривнутриперикардальной химиотерапии (ДЭВПХТ).

Материалы и методы. В 2009 году, на базе Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М.Амосова АМН Украины предложена к внедрению и применению методика ДЭВПХТ при различных ОЗОПС у 11 пациентов, в результате которых развился ЭП с накоплением разного количества жидкости в полости перикарда с обнаружением атипичных клеток во внутривнутриперикардальном экссудате, и/или прорастанием перикарда опухолью и/или метастазированием (*mts*) в перикард [1]. Эта методика основана на стандартных методах лечения рабочей группой Европейского общества кардиологов и Американской Ассоциацией болезней сердца [10,12].

У всех больных имела место III – 3 (27,3%) или IV – 8 (72,7%) стадия онкоинтоксикации (ОИ). Из них женщин было 7 (63,6%), мужчин – 4 (36,4%). Средний возраст больных составил $54 \pm 6,2$ лет. Все пациенты относились к IV функциональному классу NYHA.

При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании толщина слоя жидкости в перикарде составила $2,0 \pm 0,5$ см и $4,6 \pm 0,6$ см по переднему контуру ПЖ и задней стенке ЛЖ соответственно.

10 пациентов (91%) имели в анамнезе онкозаболевание (ОЗ), 7 (70%) из которых до этого проходили по несколько курсов химио- и/или лучевой терапии. У 1 пациента (9%) ОЗ было выявлено впервые (мезотелиома перикарда).

У 4 пациентов (36,4%) наблюдался железистый рак верхней доли левого легкого, у 1 из них с *mts* в левую плевру и перикард; у 4 пациенток (36,4%) –

железистый рак левой молочной железы, у 1 с *mts* в левое легкое, плевру и перикард; у 2 (18,3%) – опухоль переднего средостения (лимфома), у 1 из них с *mts* в левое легкое и плевру и у 1 пациента (9%) мезотелиома перикарда с прорастанием в плевру.

Препараты и дозы.

Для ДЭВПХТ использовались препараты платины (ППл), которые воздействуют практически на все виды опухолевых клеток путем изменения их структуры и подавлении синтеза ДНК: цисплатин и карбоплатин, в расчете 0,5-1,0 мг на 1 кг веса тела или 25-50 мг/м² [9,10].

Всем больным было выполнено (однократно) двухэтапное внутривнутриперикардальное введение цитостатика (ЦТС): в 10-ти случаях (91%) – цисплатин в дозе по 25 мг (50 мл) и в 1-м случае (9%) карбоплатин в дозе по 25 мг (5мл), с интервалом в двое суток.

Как правило, все высокоэффективные химиопрепараты, а в особенности ППл, обладают выраженным эметогенным и гипертермическим действием [5], в связи с чем химиотерапия (ХТ) злокачественных опухолей, часто сопровождается тошнотой, рвотой (60-90%) и повышением температуры тела (80-100%), препятствуя проведению лечения в плановом режиме с необходимой интенсивностью, и в 83 % случаев может быть причиной отмены высокоэффективного лечения [2,7,13].

В нашем случае для предупреждения вышеизложенных побочных эффектов при применении ЦТС использовался противоземетический препарат – осетрон, который назначался в дозе 8 мг (4 мл) и ГКС – дексаметазон в дозе 4 мг (1 мл), внутримышечно, за час до проведения 1-го введения ЦТС и далее в течение последующих 3-х суток в той же дозе, утром и вечером, с интервалом в 12 часов. Дексаметазон назначался однократно, и, в дальнейшем, только при повышении температуры тела выше 38°С [2,6].

Учитывая то, что все ЦТС, в нашем случае ППл, в 87% кумулируются почками, проводился форсированный диурез мочегонными средствами (трифас), с

обязательным назначением препаратов калия (калипоз) и калий сберегающих препаратов (верошпирон) [3].

Результаты и обсуждение. На госпитальном этапе выжили все пациенты, которые были выписаны после проведения манипуляций и ЭхоКГ – контроля (толщина слоя жидкости не превышала 0,1-0,2 см) через 3-5 суток. За это время начинался процесс склерозирования перикарда и образования спаек.

В отдаленном периоде (6 ± 3 месяцев) мы наблюдали 6 (54,5%) случаев образования спаечного процесса в полости перикарда.

При повторных ЭхоКГ – исследованиях фракция выброса ЛЖ с $43 \pm 3\%$, до пункции перикарда, увеличилась до $62 \pm 3\%$ после нее [11]. При этом жидкость в полости перикарда, либо отсутствовала (72,7%), либо толщина слоя не превышала 0,4-0,6 см (18,2%), либо она была осумкована в малом количестве (9%).

Медиана выживаемости (Me) на последних стадиях ОИ в нашем случае составила $8,8 \pm 2,3$ месяца (3 больных (27,3%) умерло через 7, 10 и 12 месяцев, остальные 8 (72,7%) живы).

В контрольную группу вошли 11 пациентов с аналогичными диагнозами за период 2006-2008 годов к которым данная методика не применялась. Их Me составила $2,4 \pm 1,3$ месяца с повторными перикардиоцентезами.

Выводы. На основании проведенных исследований мы можем сделать вывод о том, что все проделанные мероприятия по поводу ДЭВПХТ, дали хорошие результаты по продлению жизни пациентов.

Предложенная и внедренная методика применима для непосредственно близкого воздействия выбранного ЦТС на клетки определенного онкологического процесса, а так же для предупреждения дальнейшего накопления жидкости, путем образования спаечного процесса и прекращения экссудации ее в полость перикарда за счет склерозирования последнего и перехода ЭП в слипчивый, но не в сдавливающий (констриктивный), перикардит [10].

Учитывая то, что после ДЭВПХТ больные отправляются на дальнейшее лечение в специализированное учреждение для прохождения внутривенной и/или

внутриартериальной, и/или внутривенной ХТ можно прийти к выводу, что при тяжелом протекании ОЗ и позднем его диагностировании, а также при крайней степени ОИ, проявляющейся ЭП, Мс больных увеличивается. Это является хорошим прогнозом для продления жизни пациентам с данной патологией.

Материал требует дальнейшего накопления и получения отдаленных результатов, чтобы сделать окончательные выводы о результативности методики.

Литература

1. Витовский Р.М. Дифференциальная диагностика злокачественных с доброкачественными опухолями сердца // Галицкий врачебный вестник. 2002; Т. 9; № 1; С.25-27.
2. Селюжицкий И. В., Теперин К. А., Феофанов В. П. Использование противоземетических препаратов для купирования тошноты и рвоты при химиотерапии злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 1994; № 4–6; С.225-227.
3. Voodle M, Wallan A, M.; Diagnostics pericardial diseases. Practice 1995; 9; 832-40.
4. Голубчиков М.В. и соавт. Статистические данные по заболеваемости населения Украины за период 1997-2008 гг.
5. Canel C, Moraes RM, Dayan FE, Ferreira D, Intrapericardial chemotherapy citostatics. Phytochemistry 2000; 54; 115-20.
6. Figoli F, Zanette ML, Tirelli U et al. Application glucocorticoids. Cancer Chemother Pharmacol 1987; 21; 239-42.
7. Giaccone G, Donadio M, Ferrati P et al. Metastasis of the pericardium. Cancer Treat Rep 1987; 71; 83-5.
8. Kaul S, Igwemezie LN, et al. Paraneoplastic pericarditis with effusion. J Clin Oncol 1995; 13; 2835-41.
9. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S., et al. Neoplastic pericardial effusion: efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. Eur Heart J 2002; 23 : 1625-1631.

10. Maisch H. B., Seferovic P.M., Ristic A.D., et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. 2004. 176-183; 234-249.
11. Seferovic P.M., Ristic A.D., Maksimovic R., et al. Therapeutic pericardiocentesis: up-to-date review of indications, efficacy, and risks. In: Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. Pericardiology: contemporary answers to continuing challenges, Belgrade, Science 2000; 417-426.M.
12. Silvestri F, Bussani R, Pavletic N.Mannone T, Metastasis of the heart and pericardium // Giornale Italiano di Cardiologia 1997; Vol/ 27(12); P.77-88.
13. Splinter TA, Sahmoud T.Festen J et al. Neoplastics pericarditis with effusion. J Clin Oncol 1996; 14; 127-34.

ЗАСТОСУВАННЯ ДВОХЕТАПНОЇ ВНУТРІШНЬОПЕРИКАРДІАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ПЕРЕДНЬОГО СЕРЕДОСТІННЯ, ЯКІ СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ЕКСУДАТИВНИМ ПЕРИКАРДИТОМ.

Телепов В.В., Попов В.В., Сало С.В., Трембовецька О.М., Руденко О.В.

Описано лікування цитостатиками методом двохетапної внутрішньоперикардіальної хіміотерапії хворих на останніх стадіях онкоінтоксикації з пухлинами органів переднього середостіння, які супроводжуються ексудативним перикардитом,. Лікування проводилося у 11 пацієнтів. У порівнянні з контрольною групою хворих подовження життя пацієнтів дослідної групи у середньому збільшилося з $2,4 \pm 1,3$ до $8,8 \pm 2,3$ місяців.

Ключові слова: онкологічні захворювання органів переднього середостіння, ексудативний перикардит, метастазування у перикард, проростання перикарда пухлиною, двохетапна внутрішньоперикардіальна хіміотерапія, цисплатин.

**THE USE OF TWO STAGE CHEMOTHERAPY
IN ONCOLOGICAL DISEASES OF ANTERIOR MEDIASTINUM ORGANS,
ACCOMPANIED WITH EXUDATIVE PERICARDITIS.**

Telepov V., Popov V., Salo S., Trembovetskaya E., Rudenko E.

Chemotherapy treatment of patients with oncological diseases of the anterior mediastinum organs on the last stages of oncological intoxication accompanied by exudative pericarditis is described. The method of two stage intrapericardial chemotherapy (cisplatin) was used. The treatment was performed in 11 patients. Survival duration in the treated group was $8.8 \pm 2,3$ months longer than in the control group.

Key words: oncological diseases of mediastinum, exudative pericarditis, pericardial metastasis, pericardial tumor ingrowth, two stage intrapericardial chemotherapy, cisplatinum.