

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616-006-033.616.24-006-089.87::[615.277.3+615.832]

А.Б. Белевитин, В.А. Тарасов, А.Б. Наумов, А.С. Поваренков, А.В. Бирюков,
Д.Ю. Романовский, И.А. Ларин, А.Ю. Кручиненко, Г.Г. Хубулава

ОПЕРАЦИОННАЯ ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРФУЗИЯ ЛЕГКОГО С УДАЛЕНИЕМ ЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Кафедра хирургии № 1 (усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова (нач. — проф. Г.Г. Хубулава) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург и кафедра торакальной хирургии (зав. — проф. В.А. Тарасов) ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»

Ключевые слова: операционная изолированная химиогипертермическая перфузия, легкое, опухоль, метастазэктомия, митомицин С.

Введение. Легкое является главной метастатической мишенью у большинства онкологических пациентов, а 5-летняя выживаемость больных при наличии неоперабельных метастазов в легкие — менее 5% [8, 12]. Благодаря хирургическому лечению метастатических поражений легкого как важнейшему компоненту в комплексном лечении 5-летнюю выживаемость удалось поднять до 20–30% [1, 2].

Однако высокий уровень реметастазирования после оперативного удаления легочных метастазов и частое развитие множественной лекарственной резистентности при проведении системной полихимиотерапии создают безнадёжную ситуацию для большинства онкологических больных. Операционная изолированная химиогипертермическая перфузия легкого (ИГТПЛ) с удалением из него всех метастатических очагов является многообещающей технологией в их хирургическом лечении. Эффективность и относительная безопасность хирургического удаления множественных метастазов из легкого снижается недоступностью для диагностических и резекционных методик микроскопических точечных опухолевых фокусов, которые локализуются в сосудистых «нишах» легкого. По-видимому, именно эти мельчайшие опухолевые «ниши» и являются источником послеоперационного реметастазирования. ИГТПЛ предназначена именно для того, чтобы уничтожить эти микроскопические опухолевые фокусы с помощью комбинации высокой концентрации

химического препарата, усиливающего свою цитолитическую активность при высокой температуре раствора, и собственно цитотоксического эффекта гипертермии. Все хорошо диагностируемые макроскопические опухолевые очаги удаляли с помощью разнообразных приемов (электрокоагуляция, энуклеация, атипичная резекция легкого). Для профилактики гематом в оперированном легком операцию начинали с ИГТПЛ, а после ее завершения и нейтрализации гепарина протамина сульфатом проводили резекции легкого.

Безопасность и фармакокинетика ИГТПЛ различными препаратами и при разнообразных температурных режимах были продемонстрированы в многочисленных экспериментах на животных. Результаты использования ИГТПЛ у больных с метастатическими поражениями легкого представлены в мировой литературе лишь единичными сообщениями.

О.Сreesh и соавт. [3, 4] были первыми, кто выполнил изолированную легочную перфузию (ИЛП) в 1958 г. у человека. До этого все перфузии были выполнены на животных. Пациенту с неоперабельной бронхогенной карциномой ИЛП выполняли с нитрогенной горчицей. Температурный режим этой перфузии не был уточнен в оригинальной статье. После этого однократного применения ИЛП у человека эту методику длительное время проводили только на животных. Вторая ИЛП у людей была выполнена в 1984 г. R.Minchin и соавт. [5]. Они проводили ИЛП с доксорубицином у 3 больных с множественными неоперабельными метастазами саркомы легкого. Температура перфузата была 25 °С. Было

доказано значительное снижение восприятия доксорубина легочной тканью по сравнению с тканью опухоли. Все пациенты удовлетворительно перенесли эту процедуру и были выписаны на 7-е сутки.

ИЛП у 8 пациентов была представлена M.Johnston и соавт. [6, 7]. Она проводилась у 4 больных с метастазами саркомы в легкие и у 4 — с диффузной бронхоальвеолярной карциномой легкого. У 6 пациентов применили ИЛП с возрастающими дозами доксорубина (1–10 мг/мл в растворе) и у 2 пациентов с цисплатином (14 и 20 мг/мл в растворе). Концентрация препарата в организме варьировала от 0 до 15% пиковой концентрации в легочном перфузате и возрастала в легком и опухоли с повышением концентрации препарата в перфузате. Основные послеоперационные осложнения возникли у 2 больных с бронхоальвеолярным раком. У 1 пациента развилась пневмония, потребовавшая антибактериальной терапии. Второй пациент умер от прогрессирующей дыхательной недостаточности.

H.Pass и соавт. [9] провели у 15 пациентов с неоперабельной опухолью легкого ИЛП с фактором некроза опухоли (ФНО). ИЛП проводили с ФНО+интерферон при умеренной гипертермии (38–39,5 °C). У 10 пациентов не было отмечено попадания препарата в системный кровоток. Максимальный системный уровень препарата был 8 нг/мл. У больных системных проявлений в виде нарушений гемодинамики не отмечалось. Сроки госпитализации составили в среднем 9 дней.

G.Ratto и соавт. [10] выполнили операцию и ИЛП с цисплатином в дозе 200 мг/м² поверхности тела. Эта методика была применена у 6 пациентов с метастазами в легких. Перфузию выполняли в течение 60 мин при нормотермии (37–37,5 °C). Концентрация препарата в перфузате была в 43 раза выше, чем в общем кровотоке. Не было выявлено различий концентраций препарата в легочной ткани и опухоли. Все вмешательства прошли без летального исхода, хирургических осложнений и общей интоксикации. У 2 больных развился интерстициальный отек, респираторная поддержка понадобилась только 1 больному.

Относительно недавно C.Schroder и соавт. [11] представили исследование, выполненное у 4 пациентов с унилатеральными и билатеральными метастазами саркомы. Метастазэктомия сопровождала ИЛП с высокими дозами цисплатина (70 мг/м² поверхности тела при температуре 41 °C). В конце вмешательства был определен высокий уровень цисплатина (98,3 мг/кг) в легочной ткани. У всех больных в послеоперационном периоде развился токсический отек легких. Летальных

исходов в ближайшем послеоперационном периоде не было.

Результаты опубликованных исследований ИЛП показывают, что методика доставки высоких доз цитостатических препаратов к пораженному легкому технически осуществима и позволяет избежать токсических концентраций используемого цитостатического препарата в плазме крови.

Материал и методы. В клинике хирургии (усовершенствования врачей) № 1 с марта по июнь 2009 г. 4 пациентам были выполнены операции, включающие операционную ИГТПЛ с последующей резекцией опухолевых очагов. Первый пациент С., 71 года, с раком верхней доли левого легкого и 2 метастазами в правом. Вторая пациентка О., 59 лет, с множественными метастазами в обоих легких и головке III ребра справа. В 2008 г. она была оперирована с двух сторон по поводу множественных двусторонних метастазов рака гортани в легкие. Четкий рецидив метастазирования обнаружен только в правом легком. Гортань с опухолью (плоскоклеточный рак) удалена в 2004 г. В декабре 2008 г. выполнена сегментэктомия S_{IV} справа, а в феврале 2009 г. — атипичная резекция S_{VI} и базальных сегментов нижней доли левого легкого по поводу метастазов рака гортани. Третья больная М., 57 лет, с множественными метастазами в обоих легких, после перенесенной в 2005 г. экстирпации матки с придатками по поводу рака тела матки. Системная химиотерапия была без эффекта. Четвертая больная К., 66 лет, с множественными метастазами в левом легком, в 2005 г. перенесла правостороннюю нижнедолевую лобэктомию по поводу плоскоклеточного рака легкого, а в 2008 г. — правостороннюю нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака почки.

Методика операции. Под эндотрехеальным наркозом выполняли переднебоковую торакотомию в четвертом межреберье. Легкое полностью выделяли из сращений и проводили тщательный осмотр, пальпацию с определением локализации и размеров всех опухолевых очагов и их соответствие с данными компьютерной томографии до операции. Проводили ревизию лимфатических узлов корня легкого и средостения с обязательным иссечением нескольких узлов на предмет определения микрометастазирования. После пересечения нижней легочной связки рассекали перикард параллельно диафрагмальному нерву и ниже его и выделяли внутривнутриперикардальную часть легочной артерии, верхней и нижней легочных вен, таким образом, чтобы можно было на них свободно наложить сосудистые зажимы. Через переднюю стенку в легочную артерию и вены вводили артериальные канюли для перфузии диаметром 12–14 Fr, которые фиксировали кисетными проленовыми швами и турникетами, а на внутривнутриперикардальные отделы легочных сосудов накладывали сосудистые зажимы. Двумя сосудистыми зажимами перекрывали кровоток по бронхимальным артериям. Перед пережатием сосудов вводили внутривенно гепарин и начинали перфузию. Перфузат нагревали до 43 °C и вводили 20 мг митомицина С. После 30-минутной ИГТПЛ удаляли канюли, завязывали кисетные швы, нейтрализовали гепарин протамином сульфатом, снимали зажимы со всех сосудов и восстанавливали кровообращение в легком. Учитывая множественные метастатические поражения у наших пациентов, мы у всех использовали экономные резекции, т.е. у больного с периферическим раком легкого мы предпочли атипичную резекцию верхней доли. У остальных

больных при метастазах с диаметром от 3 до 30 мм выполняли энуклеации с иссечением вокруг метастаза не менее 7 мм окружающей неизменной ткани легкого. У больной раком гортани, кроме энуклеации метастазов из легкого, выполнили резекцию III ребра с метастазом и мягкотканым компонентом. Всем пациентам проводили расправление легкого с окончательным гемостазом и аэрозастом. Послойный шов раны с подведением двух дренажей к верхушке легкого и реберно-диафрагмальному углу.

Анестезиологическое обеспечение. Подготовка больного к операции стандартная. Премедикация бензодиазепинами накануне и в день операции. В операционной выполняли катетеризацию периферической вены, верхней полой вены, лучевой артерии, мочевого пузыря. Осуществляли инвазивный мониторинг артериального и венозного давления, регистрировали ЭКГ, выполняли капнографию и плетизмографию, контролировали темп диуреза, газовый состав крови и КОС. Проводили общую многокомпонентную анестезию. Индукция анестезии — дормикумом 0,1 мг/кг, кетамин 1,5–2 мг/кг, фентанилом 3–5 мкг/кг, миоплегия — пипекуронием 0,07–0,08 мг/кг. Выполняли интубацию трахеи двухпросветной трубкой для возможности раздельной вентиляции правого и левого легкого, а также изоляции перфузируемого легкого на случай возникновения отека и предупреждения затекания трансудата с высокой концентрацией митомицина в противоположное легкое. ИВЛ выполняли аппаратом «Siemens SV-300» методом Pressure Regulated Volume Control с дыхательным объемом 7–9 мл/кг, частотой дыхания 8–12 в 1 мин, ориентируясь на данные капнографии и пиковое давление в дыхательных путях. Содержание кислорода в дыхательной смеси не превышало 40%. Поддержание анестезии осуществляли инфузией пропофола 7–10 мг/(кг·ч) и дробным введением фентанила по 0,1 мг каждые 20–30 мин. С целью профилактики системного воспалительного ответа вводили дексаметазон в дозе 1 мг/кг. На этапе выделения корня легкого вентилировали контралатеральное легкое. При этом уменьшали дыхательный объем до 4–6 мл/кг и увеличивали частоту дыхания. Для поддержания адекватной оксигенации требовалось увеличение FiO_2 до 60–70%.

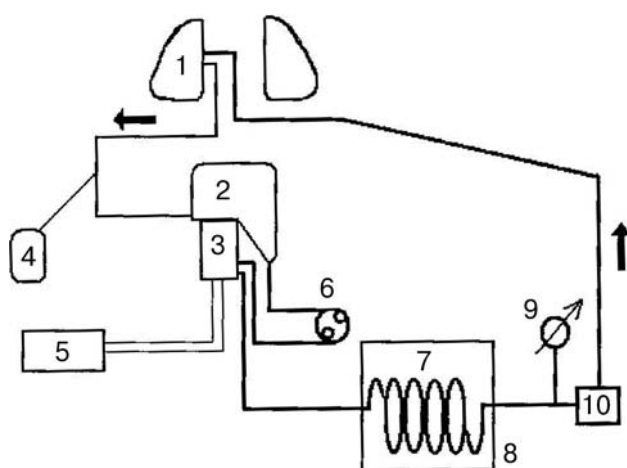


Схема контура ИГТПЛ.

1 — легкие; 2 — кардиотомный резервуар оксигенатора; 3 — оксигенатор с теплообменником; 4 — мешок-резервуар для сбора утилизируемого перфузата; 5 — основное ТРУ; 6 — роликовый насос АИК; 7 — металлический змеевик; 8 — дополнительное ТРУ; 9 — датчик давления; 10 — артериальный фильтр.

Методика проведения перфузии. Для проведения перфузии легкого мы использовали аппарат искусственного кровообращения (АИК) Stockert S III и детские оксигенаторы Terumo Cariox SX 10, Medtronic Minimax. При использовании детского оксигенатора снижается первичный объем заполнения за счет уменьшения объема экстракорпорального контура (кардиотомный резервуар — кардиотом, площадь мембраны и сам объем оксигенатора соответственно меньше, магистрали с внутренним диаметром 0,5 см), что положительно сказывается на уровне гемоглобина и гематокрита пациента. В состав первичного объема заполнения входили следующие компоненты: 600–800 мл изотонического раствора натрия хлора, 15% манит 50 мл, гепарин 5–7,5 тыс. ЕД, дексаметазон 20 мг. Для проведения ИГТПЛ модернизировали контур перфузии (схема). В приводящую «венозную» магистраль встраивали тройник $1/4 \times 1/4 \times 1/4$. К одному из ответвлений подсоединяли специальный мешок-резервуар (емкостью не менее 2 л). Он служит для сбора и утилизации жидкости, полученной путем отмывания легкого от химиопрепарата. Так как имеется лимит температуры основного терморегулирующего устройства (ТРУ) в 42 °С и температура на выходе из оксигенатора составляет не более 39 °С, перед артериальным фильтром в контур добавляли теплообменник в виде металлического змеевика, который помещали в дополнительное ТРУ. Температура дополнительного ТРУ устанавливается на 44,5 °С. Это было необходимо для достижения температуры перфузата 43 °С. После дополнительного ТРУ в контур включали коннектор $1/4 \times 1/4$ с отведением типа Луег для осуществления монотермии на входе в легкое. Отток крови осуществлялся из легочных вен через 2 канюли размером 12–14 Fr. Перфузат подавали в легочную артерию через аортальную канюлю размером 12 Fr. По мере достижения расчетных показателей перфузии (в среднем через 3 мин) в кардиотом вводили необходимую дозу цитостатического препарата. Мы использовали митомицин С в дозе 20 мг (максимальная суточная доза). С этого момента начинается отсчет времени перфузии — 30 мин. Скорость перфузии составляла 200–300 мл/мин, при этом давление на входе в легкое было 50–60 мм рт. ст. Перфузию проводили при подаче в оксигенатор кислородно-воздушной смеси ($\text{FiO}_2=50\text{--}60\%$), с целью профилактики ишемии легочной ткани и дополнительного цитостатического эффекта.

Перфузия была адекватной, что обеспечивалось соблюдением вышеперечисленных условий, сохранением постоянного уровня перфузата в кардиотоме, а также контролем за сопротивлением на входе в легкое (оно не должно возрастать). После окончания расчетного времени перфузии проводили процедуру отмывания легкого от цитостатического препарата физиологическим раствором, нагретым до 37 °С. Отмытый объем перфузата собирали в отдельный мешок-резервуар. Критерием достаточного отмывания являлось изменение цвета легкого до бледно-розового и получение в отводящей венозной магистрали светлого раствора. После этого снимали все обтяжки, проводили деканюляцию и возобновляли легочный кровоток. Гепарин нейтрализовывали протамин сульфатом из расчета 1:1.

Результаты и обсуждение. Все наши больные перенесли операцию без критических осложнений. Профилактика отека легких достигалась за счет поддержания постоянного перфузионного давления, введения в перфузат маннита, гормонов, а также поддержания температуры перфузата не выше 42 °С и тщательного отмывания.

вания легкого от цитостатического препарата. Кроме того, с момента начала ИГТПЛ возобновляли вентиляцию перфузируемого легкого. ИВЛ проводили с исходными параметрами, использовали ПДКВ в 5–10 см вод. ст.

У двух больных начало ИГТПЛ сопровождалось развитием артериальной гипотензии до 60/30 мм рт. ст., потребовавшей кратковременного применения фенилэфрина в дозе 0,2–0,6 мкг/(кг·мин). Продолжительность этой реакции не превышала 2–4 мин. Вероятным механизмом развития гипотензии послужила рефлекторная вазоплегия в ответ на введение в легочные сосуды горячего раствора.

ИВЛ проводили в процессе перфузии до начала резекции легкого. Резекции проводили при вентиляции только противоположного легкого. Время от начала выделения сосудов для перфузии легкого до начала его резекции занимало у всех больных от 60 до 75 мин. Время резекции легкого с иссечением для гистологического исследования лимфатических узлов корня и средостения занимало от 20 до 80 мин в зависимости от количества удаленных метастазов. Поскольку у двух больных резекция легкого была повторной операцией, то доступ и мобилизация легкого занимала у них от 40 до 60 мин, а у больной О., 59 лет, кроме резекции легкого, пришлось выполнять резекцию грудной стенки вместе с III ребром справа. Таким образом, только этап резекции правого легкого вместе с резекцией грудной стенки и III ребра занял почти 90 мин. Соответственно и объем кровопотери у той больной был самым большим и составил около 1500 мл.

У 2 больных, у которых торакотомию выполняли второй раз, к концу операции были обнаружены нарушения газообмена. Индекс оксигенации временно снижался до 150 мм рт. ст. Вероятными причинами нарушений газообмена были травматизация легочной ткани, внутрилегочное шунтирование крови, развитие отека перфузированного легкого, а также поражение метастазами контралатерального легкого. С целью коррекции нарушений газообмена устанавливали более агрессивные параметры вентиляции: увеличивали дыхательный объем до 10 мл/кг, ПДКВ — до 10 см вод. ст. Эти меры за довольно короткий промежуток времени приводили к улучшению газообмена. К моменту перевода больных в ОРИТ индекс оксигенации возрастал до 200–250 мм рт. ст. Длительность ИВЛ в ОРИТ составила от 3 до 7 ч.

Экстубацию больных проводили по общепринятой методике, после восстановления ясного сознания, хорошего мышечного тонуса при удовлетворительных показателях газообмена.

3 больных были переведены на следующее утро из ОРИТ. 1 пациент находился в ОРИТ 2 сут из-за развившегося пароксизма фибрилляции предсердий, что потребовало длительной антиаритмической терапии. Больные были выписаны из клиники на 12–15-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

В начале сентября 2009 г. все оперированные больные осмотрены и обследованы с помощью спиральной компьютерной томографии. Все пациенты, кроме больной О., 59 лет, чувствовали себя хорошо, жалоб не предъявляли, и при обследовании данных за реметастазирование обнаружено не было. У больного С., 71 года, при контрольной компьютерной томографии через 1 мес после перфузии левого легкого исчезли метастазы так же и из правого легкого. И при компьютерной томографии в сентябре также не было выявлено реметастазирования. У больной О., 59 лет, в августе появились сильные боли в правом надплечье и правой половине спины. При контрольной компьютерной томографии был выявлен гематогенный метастаз в грудную стенку с разрушением II ребра справа. Признаков реметастазирования в правое легкое не выявлено.

Выводы. 1. Операционная ИГТПЛ в сочетании с его резекцией сложная, но переносимая операция, предназначенная для улучшения результатов хирургического лечения больных с метастазами в легкие.

2. Основными условиями для выполнения таких операций следует считать хорошую функциональную способность обоих легких и других жизненно важных органов, обязательное удаление первичной опухоли, высокую вероятность полного удаления всех метастатических образований легкого на основании дооперационных исследований, техническое обеспечение и подготовленность операционной бригады.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тарасов В.А., Ларин И.А., Богданович А.С. и др. Хирургия множественных двухсторонних метастатических поражений легких // Материалы Российской науч. конф., посвящ. 80-летию чл.-корр. РАМН С.А.Симбирцева «Новые технологии в оперативной хирургии и последипломная подготовка хирургов». — СПб., 2009. — С. 101–103.
2. Тарасов В.А., Шаров Ю.К., Побегалов Е.С. и др. К вопросу о хирургическом лечении множественных метастазов злокачественных опухолей в легкие // Сб. тезисов науч.-практ. конф. «Торакальная хирургия и частные вопросы онкологии». — СПб., 1996. — С. 37.
3. Creech O., Krementz E., Ryan R. et al. Experiences with isolation-perfusion techniques in the treatment of cancer // Ann. Surg. — 1959. — Vol. 149. — P. 627–640.
4. Creech O., Krementz E., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit // Ann. Surg. — 1958. — Vol. 148. — P. 616–632.

5. Johnston M.R., Christensen C.W., Minchin R.F., et al. Isolated total lung perfusion as a means to deliver organ-specific chemotherapy: long-term studies in animals // *Surgery*.—1985.—Vol. 98.—P. 35–44.
6. Johnston M.R., Minchin R.F., Dawson C.A. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—1995.—Vol. 110.—P. 368–373.
7. Johnston M.R., Minchin R.F., Shull J.H. et al. Isolated lung perfusion with adriamycin: a preclinical study // *Cancer*.—1983.—Vol. 52.—P. 404–409.
8. Lothaire Ph., Dequanter D., Bohin M., Sculier J.P. Treatment of Lung Metastases // *Lung Metastases and Lung Perfusion*.—2007.—P. 45–60.
9. Pass H.I., Mew D.J., Kranda K.C. et al. Isolated lung perfusion with tumor necrosis factor for pulmonary metastases // *Ann. Thorac. Surg.*—1996.—Vol. 61.—P. 1609–1617.
10. Ratto G.B., Toma S., Civalleri D. et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—1996.—Vol. 112.—P. 614–622.
11. Schroder C., Fisher S., Pieck A.C. et al. Technique and results of hyperthermic (41°C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*—2002.—Vol. 22.—P. 41–46.
12. Van Meerbeek J.P., Gosselin R., Duyck Ph. Lung Metastases: Epidemiology, Clinical Presentation and Imaging // *Lung Metastases and Lung Perfusion*.—2007.—P. 3–25.

Поступила в редакцию 23.12.2009 г.

A.B.Belevitin, V.A.Tarasov, A.V.Naumov,
A.S.Povarenkov, A.V.Biryukov, D.Yu.Romanovsky,
I.A.Larin, A.Yu..Kruchineno, G.G.Khubulava

OPERATIVE ISOLATED CHEMOHYPER- THERMAL PERFUSION OF THE LUNG WITH ABLATION OF PULMONARY METASTASES

The authors have got their first experience with chemohyperthermal perfusion of the lung in 4 patients. The method and technique of the operation of ablation of metastases in the lungs with preliminary chemohyperthermal perfusion are described. All the patients survived the operative interventions.