

А.І. Шевченко
В.Л. Ганул
А.В. Ганул
Д.С. Осинський

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: гіпертермія, хіміотерапія, перфузія, циторедукція, хіміогіпертермія.

ГІПЕРТЕРМІЯ В ОНКОЛОГІЇ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ОРИГІНАЛЬНІ МЕТОДИКИ

Резюме. Гіпертермія (ГТ) — один з ефективних модифікаторів проти-пухлинної терапії, усе більше привертає до себе увагу онкологів. Узагальнено відомості щодо методів проведення як загальної, так і локальної ГТ у поєднанні з хіміотерапією, показань та протипоказань для проведення процедури і можливих ускладнень. Проаналізовано нові технології лікування, які включають поєднання циторедуктивних оперативних втручань та внутрішньопорожнинну перфузію хіміопрепаратів в умовах локальної ГТ, що застосовують при дисемінованих злоякісних процесах у черевній та плевральній порожнинах. Авторами запропонована оригінальна методика внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії, як самостійного або у поєднанні з хірургічним втручанням способу лікування, суть якої полягає у вперше використаних повторних сеансах внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії при злоякісних дисемінованих процесах у плевральній порожнині.

Гіпертермія (ГТ) як спосіб лікування має давню історію та продовжує привертати до себе увагу спеціалістів різних областей медицини, зокрема онкологів. Ще у 2000 р. до н.е., Нурогатес використовував припідання залізом для лікування поверхневих пухлин [1]. У наш час у клініках біля 30 країн світу застосовують ГТ у поєднанні з хіміотерапією (ХТ) та променевою терапією (ПТ), що підвищує показники 5-річної виживаності хворих на деякі злоякісні пухлини у 2–2,5 раза [2, 3].

В Україні ГТ застосовують з 1981 р. з ініціативи вчених Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України та Інституту онкології АМН України [4]. Увага до методу ГТ останнім часом значно зросла у зв'язку з розробленням нових технологій як нагріву пухлини, так і контролю за температурою. Це дає можливість значно ефективніше використовувати ГТ в онкологічній практиці як модифікатор проти-пухлинної терапії. Серед злоякісних пухлин як у дорослих, так і у дітей, що піддаються дії ГТ, слід виділити меланому, пухлини голови та шиї, рак молочної залози, злоякісні пухлини органів грудної та черевної порожнини, саркоми м'яких тканин.

Існує три види спостережень, результати яких свідчать про перспективність застосування ГТ у поєднанні з ПТ, хіміотерапевтичними препаратами при лікуванні онкологічних захворювань. По-перше, ГТ викликає прямий цитостатичний ефект, що дає можливість впливати на ріст ряду експериментальних пухлин з допустимим ступенем пошкодження нормальних тканин [5, 6, 7]. При цьому виникає порушення репарації ДНК, денатурація білків, індукція білків теплового шоку, що можуть взаємодіяти з природними клітинами-кілерами, а також індукція апоптозу та інгібіція ангиогенезу [8, 9]. По-друге, ГТ сенсibiliзує клітини до іонізуючого випромінювання, що проявляється у поси-

ленні реакції пухлини на ПТ [10, 11]. По-третє, ГТ у поєднанні з ХТ підвищує цитотоксичність багатьох хіміопрепаратів [12, 5, 13]. Термічний вплив знаходиться у синергічних відносинах з такими відомими методами пошкодження пухлинних клітин, як променевиї та хімічний.

Встановлено також, що один із об'єктів термічного впливу — генетичний апарат пухлинної клітини; термічний вплив не пригнічує, а стимулює імунний захист, зокрема реакції клітинного імунітету; на відміну від іонізуючого випромінювання та хімічних агентів, термічний вплив не є канцерогенним; термічна деструкція теплом, на відміну від заморожування, ні за яких умов не залишає після себе ділянок тотального некрозу з порушенням механічних властивостей тканини. Зона деваскуляризації, що утворюється, а потім щільний рубець створюють умови, які перешкоджають рецидиву та метастазуванню. Такого ефекту неможливо досягти за допомогою жодного з альтернативних ГТ методів [14].

Цитотоксичний ефект ГТ залежить не тільки від температури, але й від тривалості нагрівання та від взаємодії з іншими протипухлинними агентами. Комбінація ГТ та ХТ заснована на синергізмі дії тепла та протипухлинних препаратів — мітоміцину, цисплатину, іфосфаміду, мітоксантрону, блеоміцину, доксорубіцину. Підвищення проникності клітинної мембрани при підвищеній температурі може поліпшити засвоєння препарату тканиною пухлини. Зміна фармакокінетики цих препаратів також може відбуватись при зміні активного транспорту препаратів та клітинного метаболізму. Такий синергізм відзначають вже при температурі 39–41 °С. Примітно, що ГТ може також знижувати системну токсичність ряду препаратів (доксорубіцину, циклофосфаміду) при підвищенні їх алкілування та екскреції [15].

В експерименті та у клінічній практиці застосовують різні варіанти активного нагрівання організму.

При цьому використовують радіочастотне та інфрачервоне випромінювання, інверсійно-конвекційне нагрівання, екстракорпоральне вено-венозне нагрівання та ін. [16]. При екстракорпоральному нагріванні крові є можливість контролювати кількість підведеного тепла, теплообмін, динаміку нагрівання органів [17]. При вено-венозній ГТ можливо також проведення паралельного діалізу для підтримки гомеостазу [18]. Але при застосуванні екстракорпоральних методик необхідно використання апарату штучного кровообігу з залученням судинних хірургів. Описані методики, у яких нагрівання тварин в експерименті проводили водою через тонкий шар пластмаси [19].

Для контролю температури тіла під час проведення загальної ГТ особливе значення має контроль температури різних ділянок тіла під час проведення процедури. Визначено, що внутрішньопухлинна температура співпадає із температурою у стравоході та ректальною температурою [20]. Для більш точного неінвазивного вимірювання температури головного мозку, під час загальної ГТ рекомендується застосування протонної магнітно-резонансної спектроскопії [21].

Підвищення ефективності при комбінації ХТ і ГТ відзначено при раку яєчника, резистентному до препаратів платини [22], мезотеліомі плеври [23]. Відзначають підвищення ефективності поєднання ГТ та ХТ іфосфамідом, карбоплатином, етопозидом у хворих із стійкою до ХТ саркомою [24]. Застосування загальної керованої ГТ у поєднанні з ХТ сприяло позитивному результату у випадку неоперабельного раку жовчного міхура [25]. Також відзначають позитивний ефект при одночасному застосуванні ПТ, загальної керованої ГТ та ХТ при раку яєчка, стійкому до звичайної терапії [26]. Позитивний ефект відзначали у 52% хворих у випадку використання локальної інтраперитонеальної ГТ у поєднанні з ХТ при раку шийки матки, ускладненій канцероматозом черевної порожнини [27].

При застосуванні карбоплатину під час загальної керованої ГТ найбільший ефект відзначали при введенні препарату через 10 хв після досягнення максимальної температури [28], а найменшу токсичність препарату при максимальному протипухлинному ефекті відзначали при тривалості процедури протягом 1 год при загальній температурі тіла 41,8 °С [29]. Відзначали більш виражений рівень апоптозу у тканинах пухлини при тривалості гіпертермії при 41,5 °С протягом 1–2 год у поєднанні з ХТ доксорубіцином або цисплатином [30, 31].

Крім підвищення ефективності ХТ, у поєднанні з ГТ відзначають зниження її токсичності. Застосування у хворих ГТ у поєднанні з мелфаланом не призводило до підвищення токсичних ефектів [32, 33]. Відомо, що при застосуванні ХТ у пацієнтів із злоякісними пухлинами знижується рівень еритропоетину, тоді як при застосуванні ГТ — ефект знижується [34]. При ГТ змінюється гормональний

статус організму. Так, у здорових добровольців під час сеансу загальної ГТ (39,5 °С, 2 год) концентрація соматотропіну у крові підвищувалась уже при 38 °С, досягала максимуму при 39 °С, після чого при 39,5 °С — знижувалась. Рівні ендорфінів та глюкагону максимально підвищувались при 39,5 °С, тоді як рівень інсуліну залишався стабільним [35]. На думку деяких авторів, ГТ призводить до виникнення міжмолекулярних зв'язків у глюкокортикоїдних рецепторах, при цьому відбувається збій внутрішньоклітинних механізмів управління кислотно-відновлювальним потенціалом [36]. Імунологічні зміни при ГТ залежать від температури та тривалості проведення сеансу. Нетривала (75–110 хв) помірна (39,5 °С) загальна ГТ не змінює у крові абсолютної кількості лімфоцитів одразу після нагрівання, але значно зменшує їх відносну кількість за рахунок підвищення вмісту нейтрофілів [37].

У деяких публікаціях повідомляють про негативні наслідки застосування загальної керованої ГТ [38–42]. Застосування ГТ у поєднанні з ХТ може призвести до гострої ниркової недостатності [38]. Описано випадок гострої печінкової недостатності після сеансу загальної ГТ при 42,7 °С, тривалістю 1 год [39]. При застосуванні іфосфаміду, карбоплатину та етопозиду у поєднанні з ГТ відзначено нефротоксичність [40, 41]. При загальній керованій ГТ можуть ушкоджуватися функції Т-клітин у пацієнтів з пухлинами, що отримували ПТ [42].

Викликає цікавість застосування локальної внутрішньопорожнинної перфузійної хіміогіпертермії (ХГТ) при дифузних злоякісних ураженнях черевної та плевральної порожнин. Уперше застосували комбінацію ГТ з інтраперитонеальною ХТ J.S. Spratt та співавтори для лікування хворого з псевдоміксомою черевної порожнини [43]. Після цього розпочали дослідження для розробки більш ефективних методів лікування хворих на канцероматоз черевної та плевральної порожнин із застосуванням гіпертермічної перфузії хіміопрепаратів.

P. Sugarbaker [44] розробив і впровадив у клінічну практику методику поєднання циторедуктивної операції, що включає видалення первинної пухлини та виконання перитонектомії з інтраперитонеальною ХГТ. Також розроблено критерії, що обмежують застосування циторедуктивної операції з перитонектомією — високий ризик операції за рахунок супутньої патології, метастази у печінці або віддалені метастази (у легені, кістковий мозок та ін.), неможливість видалення первинної пухлини та відновлення прохідності травного тракту [45]. Koga S. та співавтори [46] застосовували інтраперитонеальну ХГТ з розчином мітоміцину для профілактики канцероматозу черевної порожнини після видалення пухлини шлунка, внаслідок чого 3-річна виживаність підвищилась від 67,3 до 83,0% у порівнянні з групою лише хірургічного лікування. Встановлено, що на виживаність впливають такі фактори, як глибина пухлинної інвазії та наявність метастазів у лімфо-

вузлах [47]. Результатами II фази клінічних випробувань продемонстрували ефективність комбінації циторедуктивної операції та інтраперитонеальної ХГТ у лікуванні хворих з канцероматозом черевної порожнини при колоректальному раку, раку яєчника, раку шлунка, псевдоміксомі черевної порожнини [48, 49], пухлинах апендикса з перитонеальною дисемінацією [45]. Відзначають підвищення виживаності хворих з мезотеліомою черевної порожнини після використання інтраперитонеальної ХГТ [50, 51]. Російські вчені застосовували інтраартеріальну регіональну та гіпертермічну інтраопераційну інтраперитонеальну ХГТ у циторедуктивній хірургії злоякісних пухлин печінки. Лікування проведено 72 хворим, терміни спостереження становили від 1 до 2,5 років, відзначали зменшення розмірів пухлини та відсутність нових метастатичних вузлів [52]. Про ефективність застосування інтраперитонеальної ХГТ для лікування хворих з канцероматозом черевної порожнини при колоректальному раку повідомили S. Schneebaum та співавтори [53]. Відзначена значна відмінність у медіані тривалості життя хворих при наявності або відсутності асцити — 7,6 та 27,7 міс відповідно [54]. На підставі клінічних спостережень доведено, що при канцероматозі черевної порожнини, при колоректальному раку комбінація перитонектомії з інтраперитонеальною ХГТ більш ефективна, ніж звичайна паліативна операція з наступною системною ХТ [55]. Інтраперитонеальну ХГТ застосовують для лікування хворих з рецидивним раком яєчника, резистентним до хіміопрепаратів [56]. Даний спосіб лікування можна застосовувати як 2-гу лінію терапії при III та IV стадії раку яєчника [57], що підвищує показники виживаності та якість життя хворих [58].

A.D. Stephens та співавтори [59] відзначили, що кількість резекцій, перитонектомій, аностомозів і особливо тривалість проведення циторедуктивної операції статистично достовірно підвищують рівень розвитку ускладнень. Слід зазначити, що частота неспроможності аностомозу була практично однаковою (6,5%) незалежно від часу його виконання (до або після перфузії) [60–62]. При проведенні перфузії із закритою черевною порожниною, внутрішньочеревний абсцес виникає частіше, ніж при перфузії з відкритою черевною порожниною. Це пов'язано з тим, що не весь розчин з черевної порожнини можливо видалити. Також слід відзначити, що однією з причин розвитку кишкових норичь може бути довгий контакт стінки кишки й аностомозу з протипухлинними препаратами в умовах підвищеної температури [63].

Вперше внутрішньоплевральну ХГТ для лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври та з метастатичними плевритами почали застосовувати P.Y. Carrу та співавтори [64]. Хіміогіпертермічну перфузію застосовували у пацієнтів з раком легені та плевральною дисемінацією, що підвищило медіану тривалості життя з 6 до 20 міс [65]. При вивчен-

ні фармакокінетики доксорубіцину та цисплатину при внутрішньоплевральній перфузії, результати дослідження концентрації препаратів у плазмі крові та перфузійному розстворі шляхом флюоресцентної мікроскопії показали, що вона становить 59,0 та 99,0% відповідно [66]. Це дало змогу більш широко застосовувати перфузію хіміопрепаратів в умовах локальної ГТ при злоякісних плевритах. Застосування інтраопераційної внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ при мезотеліомі плеври, тимомі з плевральною дисемінацією, раку легені та інших злоякісних новоутворень плевральної порожнини після циторедуктивних оперативних втручань значно покращило показники виживаності [67, 68]. O. Monneuse та співавтори [69] застосували інтраплевральну ХГТ у 24 пацієнтів з мезотеліомою плеври, фібрোসаркомою та аденокарциномою. Загальна виживаність протягом 1 та 5 років — 74,0 та 27,0% відповідно.

При циторедуктивному оперативному втручанні з приводу мезотеліоми плеври з інтраопераційною внутрішньоплевральною ХГТ, медіана тривалості життя становила 11 міс, річна виживаність — 42,0% [70]. Найвищу виживаність автори відзначили при лікуванні хворих на злоякісну тимому — 70,0% через 3 та 5 років; 3-річна виживаність у пацієнтів з метастатичними плевритами — 31,0% [71, 72]. В інших спостереженнях при поєднанні циторедуктивного хірургічного втручання та інтраопераційної внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ, при мезотеліомі плеври медіана тривалості життя становила 16,8 міс, 1-річна виживаність — 87,0%, 4 хворих спостерігали протягом 29, 30, 31, 40 міс безрецидивного періоду. Температура перфузійного розчину — 43 °С, тривалість перфузії — 1 год, не відмічали важких післяопераційних ускладнень. У всіх хворих після лікування виявлена відсутність ексудату у плевральній порожнині [73]. Наводяться спостереження застосування внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ після відео-торакоскопичного хірургічного втручання при плевральній дисемінації злоякісної тимоми [74].

У відділі торакальної онкології Інституту онкології АМН України впроваджено застосування внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ для лікування хворих на мезотеліому плеври та при метастатичних ексудативних плевритах [75, 76]. У методиці, запропонованої нами, можливе проведення повторних сеансів внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ, що до цього часу не застосовували. Для проведення процедури використовують: перистальтичний насос «АГУП-1м», термостат «ТПС» з електроконтактним термометром «ТПК-2П-83», два електронних термометри з виносним термодатчиком (EM 899 фірми «Oregon Scientific», робочий діапазон температури від –50 до 70 °С), скляну спіральну трубку та одноразові системи для внутрішньовенних інфузій.

До верхнього дренажу з плевральної порожнини підключають поліхлорвінілову трубку одноразової системи для внутрішньовенних інфузій з під-

ключеним виносним термодатчиком електронного термометра та проводиться через перистальтичний насос до спіральної скляної трубки, що розміщена у водяній бані термостата. Відвідний кінець скляної трубки за допомогою поліхлорвінілової трубки підключають до нижнього дренажу, до якого підключений виносний термодатчик електронного термометра. На відключених плевральних дренажах прокачується система для витіснення повітря та заповнюється фізіологічним розчином хлориду натрію. У плевральну порожнину вводять розчин цисплатину, дренажі підключають до системи та починається сеанс перфузії, що здійснюється у закритому стерильному контурі. Контроль температури у водяній бані термостата підтримується автоматично електроконтактним термометром та регулюється за потребою. Контроль температури перфузійної рідини на вході та на виході здійснюється електронними датчиками та витримується у режимах 45 °С — на вході, 42 °С — на виході з плевральної порожнини, тривалість процедури становить 1 год, швидкість перфузії — 200 мл на хв. Після закінчення сеансу перфузії у плевральну порожнину вводиться антибіотик і дренажі перекриваються. Зберігання рідини у плевральній порожнині об'ємом до 1500 мл запобігає її облітерації та забезпечує можливість проведення наступних сеансів лікування. Повторний сеанс проводять через 2–3 доби.

При лікуванні хворих з метастатичними плевритами у плевральну порожнину встановлюють 2 дренажі — у 2 та 6 міжребер'ях, вводиться 1000–1200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію та проводиться сеанс внутрішньоплевральної хіміогіпертермічної перфузії. Внутрішньоплеврально застосовується розчин цисплатину у дозі 50 мг на сеанс. Під час сеансу ХГТ також проводять внутрішньовенне введення цитостатиків [75].

За розробленою методикою проведено лікування 20 хворих з метастатичним ексудативним плевритом. Лікування хворі переносили задовільно, важких ускладнень не відзначали. Після проведення курсу внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ відзначали стійку облітерацію плевральної порожнини, що дозволяло у подальшому проводити хворим хіміопроменеву терапію залежно від нозології основного захворювання.

При мезотеліомі плеври використовують методику як самостійно, так і у поєднанні з циторедуктивним хірургічним втручанням, застосування повторних сеансів внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ за описаною методикою. Самостійні курси внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ проводять при дифузних формах захворювання та при наявності ексудату у плевральній порожнині після встановлення двох дренажів у плевральну порожнину. При дифузно-вузлових та вузлових формах злоякісної мезотеліоми проводять циторедуктивне оперативне втручання з наступним проведенням повтор-

них курсів внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ у ранній післяопераційний період [76].

Внутрішньоплеврально застосовують 50 мг розчину цисплатину на сеанс, під час кожного сеансу перфузії внутрішньовенно вводиться доксорубіцин у дозі 60 мг/м² або гемцитабін у дозі 1250 мг/м². Проводиться введення інтерферону альфа-2b у дозі 3 млн МО внутрішньоплеврально протягом 10 днів. Після закінчення лікування залишки рідини та дренажі з плевральної порожнини видаляються [76–79].

За розробленою нами методикою проведено лікування 27 хворих на злоякісну мезотеліому плеври. У 17 хворих діагностована дифузна мезотеліома, у 1 — вузлова, у 9 — дифузно-вузлова форма захворювання. Паліативне хірургічне видалення пухлини (циторедукція) з проведенням у ранній післяопераційний період внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ (2–3 сеанси) виконано 11 хворим. Самостійна внутрішньоплевральна перфузійна ХГТ (2–3 сеанси) проведена 16 пацієнтам. Відзначали задовільну переносимість лікування. У 3 хворих виникла зворотна лейкопенія, у 1 хворої — часткова емпієма плеври.

Одна хвора перебуває під наглядом без ознак прогресування захворювання протягом 2,5 років після оперативного втручання (циторедукція) та проведення у ранній післяопераційний період курсу внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ. 3 хворих спостерігають протягом від 1 до 1,5 років без ознак прогресування захворювання після паліативного хірургічного видалення пухлинних вузлів (циторедукція) і курсу внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ. 3 хворих спостерігаються протягом від 9 до 12 міс без ознак прогресування після проведення самостійного курсу (2–3 сеанси) внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ. Таким чином, використана нами модифікована методика внутрішньоплевральної перфузійної ХГТ для лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври та метастатичний ексудативний плеврит є досить ефективною, відносно безпечною та потребує подальшого розвитку та вдосконалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Meyer JL. Hyperthermia as an anticancer modality. A historical perspective. *Front Radiat Ther Oncol* 1984; **18**: 1–22.
2. Falk MN, Isses RD. Invited Review: Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; **17**: 1–18.
3. Осинский СП, Гакул ВЛ, Касьяненко ІВ та ін. Мікрохвильова гіпертермія у комбінованому лікуванні онкологічних хворих: 20-ти річний досвід та проблеми розвитку. В: Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. Київ: ДІА, 2001: 212–8.
4. Osinsky S, Shidnia H. The 20th anniversary of the International Clinical Society (ICHS): experimental and clinical experience. *Exp Oncol* 2000; **22**: 95–6.
5. Dewey WC, Freeman ML, Raaphorst GP, et al. Cell biology of hyperthermia and radiation. *Rad Biol Cancer Res* 1980: 589–621.
6. Overgaard J. Biological effect of 27, 12-MHz short-wave diathermy heating in experimental tumors. *IEEE Trans Microwave Theory and Techn* 1978; **26** (4): 523–9.
7. Suit HD, Gerweck LE. Potential for hyperthermia and radiation therapy. *Cancer Res* 1979; **39** (6): abst. 2290–8.

8. **Dahl O.** Mechanisms of thermal enhancement of chemotherapeutic cytotoxicity. In: Urano M, Double E (eds) *Hyperthermia and Oncology*. Utrecht 1994; **4**: 9–28.
9. **Fulk MH, Issels RD.** Invited Review. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; **17**: 1–19.
10. **Field SB, Bleehen NM.** Hyperthermia in the treatment of cancer. *Cancer Treat Rev* 1979; **6** (1): 63–94.
11. **Overgaard J.** Hyperthermic modification of the radiation response in solid tumors. *Biolbas Clin Implicat Tumor Radioresist* 1983: 337–52.
12. **Bleehen NM.** Heat and drugs: current status of thermochemotherapy. *Biology basis radiotherapy*. Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier Sci. Publ. B.V., 1983: 321–2.
13. **Hahn GM.** Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Ibid* 1979; **39** (6): abstr. 2264–8.
14. **Баллюэк ФВ, Баллюэк МФ, Виленский ВИ и др.** Управляемая гипертермия. «Невский диалект» 2001: 36–8.
15. **Осинский ДС, Глеен О, Бежар А и др.** Внутривенная химиогипертермическая перфузия и циторедуктивная операция в лечении больных канцероматозом брюшной полости. *Онкология* 2003; **5** (1): 55–6.
16. **Christophi C, Winkworth A.** The treatment of malignancy by hyperthermia. *Surg Oncol* 1998; **7** (1–2): 83–90.
17. **Vertrees RA, Bidani A.** Venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia: hemodynamics, blood flow, and thermal gradients. *Ann Thorac Surg* 2000; **70** (2): 644–52.
18. **Vertrees RA, Deyo DJ.** Parallel dialysis normalizes serum chemistries during venovenous included hyperthermia. *ASAIO J* 1997; **43** (5): 806–11.
19. **Yoshitake S, Noduchi T.** Changes in intramucosal pH and gut blood flow during whole body heating in a porcine model. *Int J Hyperthermia* 1998; **14** (3): 285–91.
20. **Sagovski C, Kehrl W.** Tumoroxygenierung unter kombinierter Ganzkörperhyperthermie und Polychemotherapie. Untersuchungen am Beispiel eines Rezidivkarzinoms der Mundhöhle. *HNO* 2000; **48** (12): 949–54.
21. **Corbett R, Laptook A, Weartherall P.** Noninvasive measurements of human brain temperature using volume-localized proton magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; **17** (4): 363–9.
22. **Westermann AM, Grosen EA.** A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2001; **37** (9): 1111–7.
23. **Bakhshandeh A, Bruns I.** Chemotherapie in Kombination mit Ganzkörperhyperthermie malignem Pleuramesotheliom. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; **125** (11): 317–9.
24. **Wiedemann GJ, Robins HI.** Systemic hyperthermia and ICE chemotherapy for sarcoma patient: rationale and clinical status. *Anticancer Res* 1997; **17** (4B): 2899–902.
25. **Hara Y, Kawasaki T.** A case of unresectable gallbladder cancer responding to combination therapy with hyperthermia and local chemotherapy. *Gan Kagaku Ruoho* 2000; **27**(1): 117–20.
26. **Feyerabend T, Wiedemann GJ, Steeves R.** Advanced non-seminomatous germ cell cancer of the testis with brain metastases: feasibility of additional brain irradiation and whole body hyperthermia plus chemotherapy. *Oncol Rep* 2001; **8** (2): 219–23.
27. **Rietbroek RC, Schilthuis MS.** Hyperthermie in combinatie met chemotherapie bij gynaecologische tumoren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; **143** (2): 85–8.
28. **Katschinski DM, Wiedemann GJ.** Optimization of chemotherapy administration for clinical 41,8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett* 1997; **115** (2): 195–9.
29. **Kaneko T, Sakaguchi Y.** Optimal duration of whole body hyperthermia when combined with cis-diammine-1, 1-cyclobutane dicarboxylate platinum (II) (carboplatinum). *Anticancer Res* 1997; **17** (3C): 1897–901.
30. **Toyota N, Strebel FR.** Effect of altered duration of 41.5 degrees C whole body hyperthermia and normal apoptosis and tumor response in rats. *Oncol Rep* 1998; **5** (5): 1231–6.
31. **Toyota N, Strebel FR.** Therapeutic efficacy and apoptosis and necrosis kinetics of doxorubicin compared with cisplatin, combined with whole-body hyperthermia in a rat mammary adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1998; **76** (4): 499–5.
32. **Robins HI, D'Oleire.** Rationale and clinical status of 41.8 degrees C systemic hyperthermia tumor necrosis factor, and melthalan for neoplastic disease. *Anticancer Res* 1997; **17** (4B): 2891–4.
33. **Robins HI, Katschinsky DM.** A pilot study of melthalan, tumor necrosis factor- α and 41.8 degrees C Whole-body hyperthermia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; **43** (5): 409–14.
34. **Katschinsky DM, Jelkmann W.** Dynamic change in serum erythropoietin levels in solid tumor patients undergoing 41.8 degrees C whole body hyperthermia and/or chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 1997; **13** (6): 563–9.
35. **Kappel M, Gyhrs A.** The response on glucoregulatory hormones of in vivo whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1997; **13** (4): 413–21.
36. **Elez D, Vidovic S, Matic G.** The influence of hyperthermic stress on the redox state of glucocorticoid receptor. *Stress* 2000; **3** (3): 247–55.
37. **Зеленина НВ, Андреева ЛИ, Горянчук ВВ.** Действие непродолжительного умеренного нагревания организма здорового человека на периферические лимфоциты. *Цитология* 2000; **42** (2): 166–9.
38. **Pereira Arias AM, Wester O3.** Multiple organ Dysfunction syndrome induced by whole-body hyperthermia and polychemotherapy in a patient with disseminated leiomyosarcoma of the uterus. *Int Care Med* 1999; **25** (9): 1013–6.
39. **Hammerschmidt S, Wahn H.** Akutes Leberversagen nach Hyperthermiebehandlung. *Dtsch Wochenschr* 1999; **124** (46): 1379–2.
40. **Gerke P, Filejski W.** Nephrotoxicity of ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) alone or combined with extra-corporeal or radiant-heat-induced whole-body hyperthermia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; **126** (3): 173–7.
41. **Brauer LP, Prieshof B.** Whole-body hyperthermia combined with ifosfamide and carboplatin causes hypotension and nephrotoxicity. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; **124** (10): 549–4.
42. **Lee TK, O'Brien K.** Effect of ex vivo hyperthermia of radiation-induced micronuclei in lymphocytes of cancer patient before and during radiotherapy. *Mutat Res* 1998; **417** (1): 1–8.
43. **Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M.** Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; **40**: 256–60.
44. **Sugarbaker P.** Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; **221**: 29–42.
45. **Sugarbaker P.** Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *J Clin Oncol* 2001; **31**: 573–83.
46. **Koga S, Hamazoe R, Maeta M.** Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988; **61**: 232–7.
47. **Kim J-Y, Bac H-S.** A controlled clinical study of serosal-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer* 2001; **4**: 27–33.
48. **Gleen O, Peyrat A, Beaujard A.** Abdominal cancer with peritoneal canceromatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia. *Exp Oncology* 2000; **22**: 59–63.
49. **Gleen O, Mithieux F, Osinsky D.** Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal canceromatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 799–806.
50. **Ma GY, Bartlett DL, Reed E.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion with cisplatin for the treatment of peritoneal mesothelioma. *Cancer J Sci Am* 1997; **3**: 174–9.
51. **de Bree E, Christodoulakis M, Tsiftsis D.** Malignant peritoneal mesothelioma treated by continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy. *Ann Oncol* 2000; **11**: 753–6.

52. **Малиновский НН, Северцев АН, Брехов ЕИ и др.** Циторедуктивная хирургия злокачественных опухолей печени: интраартериальная регионарная и гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2000; **2**: 1–11.

53. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, et al.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; **3**: 44–50.

54. **Loggie BW, Fleming RA, McGuellon RP, et al.** Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000; **66**: 561–8.

55. **Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al.** Extensive cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in patient with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; **37**: 979–84.

56. **Salle B, Gilly FM, Carry PY, et al.** Intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993; **22**: 369–71.

57. **Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, et al.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patient with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; **11** (1): 57–63.

58. **Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, et al.** Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001; **87**: 120–6.

59. **Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al.** Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 790–6.

60. **Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, et al.** Peritonectomy and hyperthermic antitumor perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *E J Surg Oncol* 2000; **26**: 486–91.

61. **Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al.** Extensive cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in patient with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; **37**: 979–84.

62. **Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al.** Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 863–9.

63. **Глеен О, Осинский ДС, Бежар А, Джилли Ф-Н.** Анализ осложнений после внутрибрюшной химиогипертермической перфузии и циторедуктивной операции у больных канцероматозом брюшной полости. *Онкология* 2005; **7** (3): 253–7.

64. **Carry PY, Brachet A, Gilly FN, et al.** A new device for treatment of pleural malignancies: intrapleural chemohyperthermia preliminary report. *Oncology* 1993; **50**: 348–52.

65. **Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, et al.** Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorax Surg* 1995; **59**: 127–31.

66. **van Raath S, van Tellingen O, Korse CM, et al.** Pharmacokinetics of doxorubicin and cisplatin used in intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy after cytoreductive surgery for malignant pleural mesothelioma and pleural thymoma. *Anticancer Drugs* 2003; **14** (1): 57–65.

67. **Ehlers EM, Kuhnel W, Wiedemann GJ.** Hyperthermia and mafosfamide in a human-derived malignant pleural mesothelioma cell line. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; **128** (2): 65–72.

68. **Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y.** Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer* 2001; **92** (8): 2197–203.

69. **Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, et al.** Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br J Cancer* 2003; **88** (12): 1839–43.

70. **van Ruth S, Baas P, Haas RL, et al.** Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemo-

therapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003; **10** (2): 176–82.

71. **Yellin A, Simansky DA, Paley M, et al.** Surgery and hyperthermic pleural perfusion — a new approach for malignancies with pleural involvement. *Harefuah* 2002; **141** (4): 335–9.

72. **Refaely Y, Simansky DA, Paley M, et al.** Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. *Ann Thorac Surg* 2001; **72** (2): 366–70.

73. **Ho L, Sugarbacer DJ, Skarin AT.** Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res* 2001; **105**: 327–73.

74. **Watanabe S, Sakasegawa K, Shimokawa S, et al.** Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy under video-assisted thoracoscopic surgery for malignant pleural dissemination: a case report. *Anticancer Res* 2002; **22** (6B): 3781–3.

75. **Ганул ВЛ, Шевченко АІ, Ганул АВ, Борисюк БО.** Спосіб лікування хворих на злоякісні пухлини, ускладнені метастатичним ексудативним плевритом. Заявка на патент № 20040604853 від 21.06.2004 р.

76. **Ганул ВЛ, Шевченко АІ, Ганул АВ.** Спосіб лікування хворих на злоякісну мезотеліому плеври. Заявка на патент № 20041008678 від 25.10.2004 р.

77. **Ганул ВЛ, Шевченко АІ, Захарычев ВД и др.** Новые подходы к лечению злокачественной мезотелиомы плевры. *Хірургія України* 2005; **1** (13): 117–20.

78. **Ганул ВЛ, Шевченко АІ, Захарычев ВД, Ганул АВ.** Применение внутриплевральной перфузионной химиогипертермии в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. Проблемы современной торакальной хирургии (труды та тези доповідей науково-практичної конференції). 2005: 60–2.

79. **Ганул ВЛ, Шевченко АІ, Захарычев ВД, Ганул АВ.** Оптимизация методов лечения пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры. *Онкология* 2005; **7** (3): 235–7.

HYPERTHERMIA IN ONCOLOGY: ACHIEVEMENTS AND ORIGINAL METHODS

A.I. Shevchenko, V.L. Ganul, A.V. Ganul, D.S. Osinsky

Summary. *Hyperthermia (HT) is one of the most efficient modifiers of the anti-tumor therapy and it has increasingly been in the focus of oncologists' attention. The paper summarizes information about total-body and local HT applied in combination with chemotherapy, as well as data on indications and counter-indications for HT and possible complications. New treatment technologies are analyzed which include combination of cytoreductive surgery and intracavitary perfusion of chemodrugs in local HT. These methods are applied in disseminated malignant processes in the abdominal and pleural cavities. The authors proposed an original method for intrapleural perfusion chemotherapy as a monotherapy or in combination with surgery. This method for the first time applied repeated sessions of intrapleural perfusion chemotherapy in malignant disseminated processes in the pleural cavity.*

Key Words: hyperthermia, chemotherapy, perfusion, cytoreduction, chemohyperthermia.

Адреса для листування:

Шевченко А.І.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Інститут онкології АМН України,

відділення торакальної хірургії