

ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ УРАЖЕНЬ ПЛЕВРАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ: ОРИГІНАЛЬНІ МЕТОДИКИ



А.І. Шевченко, В.Л. Ганул,
А.В. Ганул, Б.О. Борисюк,
Л.В. Бороров, А.В. Семиволос,
В.М. Совенко, О.І. Кобзев,
Ю.М. Кондрацький

Адреса:
Шевченко Анатолій Іванович
Національного інституту раку
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Тел.: (044) 259-01-98, (067) 749-82-17
E-mail: ashevchenko@volicable.com

Ключові слова: злоякісна мезотеліома, плеврит, внутрішньоплевральна хіміогіпертермія, циторедукція, перфузія, цитостатики.

Авторами запропоновано спосіб лікування злоякісних плевритів із застосуванням оригінальної методики — внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії. Даний метод передбачає 2 варіанти терапії: самостійний курс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії або комбінацію з оперативним втручанням. За розробленою нами методикою за період 2005–2011 рр. проведено лікування 30 хворих на злоякісну мезотеліому плеври та 23 пацієнтів із метастатичним плевритом пухлин інших локалізацій. Реєстрували задовільну переносимість лікування, тяжких ускладнень не виявлено. При контрольному рентгенологічному обстеженні хворих відзначали стійку облітерацію плевральної порожнини, що дозволяло в подальшому продовжувати спеціальне лікування.

ВВЕДЕННЯ

Пухлинні процеси в плевральній порожнині, первинні та вторинні, як правило, ускладнюються патологічним накопиченням ексудату. Злоякісний плеврит є частим та тяжким ускладненням злоякісних пухлин. При раку легені він трапляється у 24–50% хворих, грудної залози — до 48%, при лімфомах — до 26%, раку яєчника — до 10%, при раку шлунка, товстої кишки, підшлункової залози, саркомах, меланомі — у 1–6% пацієнтів. При злоякісній мезотеліомі плеври ексудативний плеврит у початкових стадіях може бути єдиним і провідним симптомом захворювання [1].

Накопичення рідини в плевральній порожнині призводить до зміщення середостіння, стиснення легені, яке у свою чергу призводить до посилення задишки, декомпенсації серцевої та дихальної діяльності, що нерідко закінчується смертю хворого.

Проблема лікування даної категорії пацієнтів становить значні труднощі та залишається однією зі складних у клінічній онкології. У зв'язку з розвитком серйозних, а часом і незворотних змін внаслідок постійної ексудації в плевральну порожнину і відсутністю помітного поліпшення результатів лікування виникає необхідність пошуку більш оптимальних методів терапії даної патології [2, 3].

Стандартів хіміотерапії злоякісних уражень плевральної порожнини з супутнім злоякісним ексудативним плевритом практично немає. Застосування системної хіміотерапії як при мезотеліомі плеври, так і при метастатичних плевритах, інтраплевральне введення цитостатиків, часті плевральні пункції

з евакуацією вмісту, введення склерозуючих засобів для плевродезу дають маловтішні результати лікування хворих з даною патологією [4]. Наприклад, при мезотеліомі плеври результати застосування хіміопрепаратів у різних режимах свідчать про частковий ефект у межах 22–28% випадків, а медіана виживаності становить до 12 міс [5, 6].

Під час пошуку шляхів покращення результатів лікування злоякісних уражень плеври нашу увагу привернула методика внутрішньопорожнинної перфузії хіміопрепаратів в умовах локальної гіпертермії при злоякісних дисемінаціях у черевній та плевральній порожнинах [7–10].

Уперше інтраопераційну внутрішньоплевральну хіміогіпертермію для лікування пацієнтів зі злоякісною мезотеліомою плеври та метастатичними плевритами почали застосовувати Р.У. Саргу та співавтори [11]. Хіміогіпертермічну перфузію застосовували у хворих на рак легені та з плевральною дисемінацією, що підвищило медіану виживаності з 6 до 20 міс [12].

При вивченні фармакокінетики доксорубіцину та цисплатину при внутрішньоплевральній перфузії досліджувалися концентрації препаратів у плазмі та перфузаті шляхом флюоресцентної мікроскопії, які становили 59 та 99% відповідно [13]. Це дало змогу більш широко застосовувати перфузію хіміопрепаратів в умовах локальної гіпертермії при злоякісних плевритах.

Проведення інтраопераційної внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії при мезотеліомі плеври, тіомі з плевральною дисемінацією, раку легені та інших злоякісних новоутвореннях плевральної порожнини після циторедуктивних оперативних втручань

значно покращило показники виживаності [14, 15]. О. Monpeuse та співавтори застосували інтраплевральну інтраопераційну хіміогіпертермію у 24 пацієнтів з мезотеліомою плеври, фібросаркомою та аденокарциномою. Загальна виживаність 1 та 5 років становить відповідно 74 та 27% [16].

При циторедуктивному хірургічному втручанні при мезотеліомі плеври з інтраопераційною внутрішньоплевральною хіміогіпертермією медіана виживаності становила 11 міс, річна виживаність — 42% [9]. Найліпшу виживаність автори відзначили при лікуванні злоякісної тімоди — 70% через 3 та 5 років, а для метастатичних плевритів 3-річна виживаність становила 31% [17, 18].

При комбінації циторедуктивного хірургічного втручання та інтраопераційної внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії при мезотеліомі плеври медіана виживаності в інших спостереженнях становила 16,8 міс, 1-річна виживаність — 87%; 4 пацієнти перебували під спостереженням протягом 29; 30; 31; 40 міс безрецидивного періоду. У всіх хворих після лікування відзначали відсутність ексудату в плевральній порожнині, температура перфузату становила 43 °С, тривалість перфузії — 1 год, не виявлено тяжких післяопераційних ускладнень [19].

Регіонарна внутрішньоплевральна хіміотерапія в умовах локальної гіпертермії дозволяє отримати високу концентрацію лікарських речовин в тканині пухлини при меншій їх токсичності для хворого. Гіпертермія є активним агентом проти лікарської резистентності до цитостатиків, зумовлюючи підвищення чутливості пухлини до хіміопрепаратів [10].

Цитостатичний ефект **гіпертермії** залежить не лише від високої температури, але й від тривалості нагріву. Гіпертермія також знижує системну токсичність деяких хіміопрепаратів [7].

На підставі теоретичних даних нами розроблено методики як самостійного, так і комбінованого з хірургічним лікуванням для терапії хворих зі злоякісними ураженнями плевральної порожнини. З'явилася можливість проведення 2–3 сеансів лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку за ініціативи члена-кореспондента НАН і НАМН України професора В.Л. Ганула впроваджено застосування внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії для лікування пацієнтів зі злоякісними ураженнями плевральної порожнини. Розроблено методики, які дають можливість проведення повторних сеансів внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії, яку досі ніхто не застосовував.

Самостійні курси внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії проводять за наявності вільного ексудату в плевральній порожнині після встановлення двох дренажів.

У тих випадках, коли плевральна порожнина частково запаяна або визначаються дифузно-вузлові розростання пухлинної тканини при злоякісній мезотеліомі плеври, оптимальною є комбінація хірургічного втручання — розділення спайок, мобілізація легені, видалення максимально можливого об'єму пухлинних мас (циторедукція) — із наступною внутрішньоплевральною перфузією хіміопрепаратів в умовах локальної гіпертермії.

При хірургічному втручанні після торакотомії розділяють спайки. При дифузно-вузловій мезотеліомі максимально віддаляють пухлинну тканину, при периферичному раку легені або метастазах у легеню з дисемінацією по плеврі виконують атипову резекцію легені. Легеня мобілізується на всій довжині. У плевральну порожнину встановлюють 2 дренажі: верхній — в II міжребер'я, нижній — в задньому синусі. На 2-гу добу після операції з метою запобігання облітерації плевральної порожнини в плевру вводять 1200–1500 мл фізіологічного розчину, дренажі перекриваються. На 3-тю добу після хірургічного втручання проводять перший сеанс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії.

Процедуру виконують за допомогою перистальтичного насоса АГУП-1м, термостата ТПС з електроконтактним термометром ТПК-2П-83, двох електронних термометрів з виносними термодатчиками («Oregon Scientific»), скляної спіралеподібної трубки та одноразових систем для внутрішньовенних інфузій.

По верхньому дренажу через перистальтичний насос рідина з плевральної порожнини проходить через спіралеподібну скляну трубку, розташовану у водяній бані термостата ТПС, де відбувається її теплообмін, і через нижній дренаж нагнітається в плевральну порожнину. До верхнього та нижнього дренажів підключено виносні термодатчики електронних термометрів. Контроль температури у водяній бані термостата здійснюється автоматично електроконтактним термометром ТПК-2П-83 і підтримується в заданому режимі. Контроль температури перфузійної рідини на вході і виході з плевральної порожнини проводять за допомогою виносних термодатчиків електронних термометрів, підключених до дренажів, та утримується в межах 45 °С на вході і 42 °С на виході. Тривалість процедури становить 1 год, швидкість перфузії — 200 мл/хв. На один сеанс перфузії використовують половинну дозу цисплатину внутрішньоплеврально. Під час сеансу гіпертермії проводять внутрішньовенну інфузію хіміопрепаратів, які застосову-

ють у стандартних схемах для лікування первинного пухлинного процесу.

Повторні сеанси внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії проводять через 3–4 доби. Даний метод лікування передбачає до 2–3 сеансів внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії з інтервалом 3–4 дні з відповідною корекцією доз хіміопрепаратів. З метою запобігання спайкам у плевральній порожнині підтримується наявність рідини, яку видаляють після закінчення лікування.

Надалі пацієнти отримують 3 курси системної хіміотерапії за загальноприйнятими стандартами лікування основного захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період 2005–2011 рр. за розробленими нами методиками проведено лікування 23 хворих з метастатичним ексудативним плевритом, причиною якого були: у 10 пацієнтів — рак грудної залози, у 2 — рак яєчника, у 2 — рак легені, у 2 — меланома, у 1 — ліпосаркома, у 1 — ангіосаркома, у 1 — рак шитоподібної залози та у 4 пацієнтів — метастатичний плеврит анонімного раку. Трьом хворим виконано оперативне втручання — торакотомію, розділення спайок, мобілізацію легені, дренування плевральної порожнини з наступним проведенням у ранній післяопераційний період внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії, 20 пацієнтам — самостійний курс внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії.

Лікування хворі переносили задовільно, тяжких ускладнень не виявлено. Після курсу внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії реєстрували стійку облітерацію плевральної порожнини, що дозволяло в подальшому проводити хворим хіміопроменеву терапію залежно від нозології основного захворювання.

За розробленою методикою внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії в комбінації з системною хіміотерапією проведено лікування 30 хворих на злоякісну мезотеліому плеври (основна група). Пацієнти отримали лікування у відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку. Для оцінки ефективності розробленого методу терапії сформовано контрольну групу (51 хворий) з використанням даних архівного матеріалу. За основними характеристиками (стадія захворювання, вік, стать) обидві групи були однорідними.

16 хворим основної групи проводили внутрішньоплевральну перфузійну хіміогіпертермію в комбінації з системною хіміотерапією в якості самостійного методу лікування після дренування плевральної порожнини 2 дренажами на боці ура-

ження (консервативний метод), а 14 пацієнтів одержали зазначене лікування в ранній післяопераційний період після циторедуктивного хірургічного втручання (комплексний метод).

У 39 хворих контрольної групи проводили системну хіміотерапію в комбінації з внутрішньоплевральним введенням цитостатиків (консервативний метод), 12 пацієнтам виконано циторедуктивне оперативне втручання з ад'ювантним режимом системної хіміотерапії та внутрішньоплевральним введенням цитостатиків (комплексний метод).

1-річна виживаність у хворих основної групи становила $82,42 \pm 7,16\%$, у контрольній — $44,55 \pm 8,12\%$ ($p < 0,05$), медіана виживаності — $20,5 \pm 1,6$ та $10,7 \pm 0,9$ міс відповідно.

У хворих на злоякісну мезотеліому плеври, які одержали консервативне лікування, однорічна виживаність в основній групі становила $81,25 \pm 9,76\%$, у контрольній — $40,31 \pm 9,71\%$ ($p < 0,05$), медіана виживаності — $20,5 \pm 1,6$ та $10,3 \pm 1,1$ міс відповідно.

При комплексній терапії в основній групі 1-річна виживаність становила $83,24 \pm 10,85\%$, у контрольній — $58,76 \pm 15\%$ ($p < 0,05$), медіана виживаності — $18,9 \pm 1,3$ та $12,5 \pm 1,6$ міс відповідно.

Три роки прожили 9 (30%) хворих, 5 років — 5 (16,6%) пацієнтів. Одна хвора перебувала під спостереженням протягом 9 років після закінчення лікування.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньоплевральна перфузійна хіміогіпертермія є методом вибору для лікування хворих зі злоякісним ураженням плевральної порожнини.

2. Застосування запропонованого методу лікування можливе в якості як самостійного, так комбінованого з оперативним втручанням в ранній післяопераційний період.

3. Застосування внутрішньоплевральної перфузійної хіміогіпертермії не викликає тяжких ускладнень, призводить до стійкого плевродезу, що значно покращує якість життя хворих на злоякісну мезотеліому плеври та дозволяє надати проводити системну хіміотерапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бычков М.Б. (1999) Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение). Рус. мед. журн., 7(10): 18–25.
2. Conelly R.R., Spirtas R., Myers M.H. et al. (1987) Demographic patterns for mesothelioma in the United States. J. Clin. Oncol., 8: 1063.
3. Neugut A.I., Ahsan H., Antman K.H. (1996) Increased incidence of malignant pleural mesothelioma following breast cancer radiotherapy. Prog. ASCO, ab. 418.
4. Ong S.T., Vogelzang N.J. (1996) Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. J. Clin. Oncol., 14: 1007–17.
5. Vogelzang N.J., Herdson J., Clamon G.H. et al. (1997) Paclitaxel for malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. Proc. ASCO, ab. 405.
6. Nakano T., Shinjo M., Togawa N. et al. (1997) A pilot phase II study of irinotecan in combination with cisplatin administered intravenously to patient with malignant mesothelioma. Int. Mesoth. Group. Fourth Int. Conf., ab. 50.

7. Dahl O., Dalene R., Schem B.C., Mella O. (1999) Status of clinical hyperthermia. Acta Oncol., 38: 863–873.
8. Sugarbacer D., Richards W.G., Zellos L.S. et al. (2003) Feasibility of pleurectomy and intraoperative bivalvular hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma: a phase I–II study. Prog. Am. Soc. Clin. Oncol., 22(620): ab. 2494.
9. van Ruth S., Baas P., Haas R.L. et al. (2003) Cyto-reductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant mesothelioma. Ann. Surg. Oncol., 10: 176–82.
10. Fulk M.H., Issels R.D. (2001) Invited Review: Hyperthermia in oncology. Int. J. Hyperthermia, 17: 1–19.
11. Carry P.Y., Brachet A., Gilly F.N. et al. (1993) A new device for treatment of pleural malignancies: intrapleural chemohyperthermia preliminary report. Oncology, 50: 348–52.
12. Matsuzaki Y., Shibata K., Yoshioka M. et al. (1995) Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. Ann. Thorac. Surgery, 59: 127–31.
13. van Raath S., van Tellinghen O., Korse C.M. et al. (2003) Pharmacokinetics of doxorubicin and cisplatin used in intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy after cyto-reductive surgery for malignant pleural mesothelioma and pleural thymoma. Anticancer Drugs, 14 (1): 57–65.
14. Ehlers E.M., Kuhnle W., Wiedemann G.J. (2002) Hyperthermia and mafosfamide in a human-derived malignant pleural mesothelioma cell line. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 128(2): 65–72.
15. Yellin A., Simansky D.A., Paley M., Refaely Y. (2001) Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. Cancer, 92(8): 2197–03.
16. Monneuse O., Beaujard A.C., Guibert B. et al. (2003) Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. Br. J. Cancer, 88(12): 1839–43.
17. Yellin A., Simansky D.A., Paley M. et al. (2002) Surgery and hyperthermic pleural perfusion — a new approach for malignancies with pleural involvement. Harefuah, 141(4): 335–9.
18. Refaely Y., Simansky D.A., Paley M. et al. (2001) Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. Ann. Thorac. Surg., 72(2): 366–70.
19. Ho L., Sugarbacer D.J., Skarin A.T. (2001) Malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat. Res., 105: 327–73.

Лечение злокачественных поражений плевральной полости: оригинальные методики

А.И. Шевченко, В.Л. Ганул, А.В. Ганул, Б.О. Борисюк, Л.В. Бороров, А.В. Семиволос, В.М. Совенко, О.И. Кобзев, Ю.Н. Кондрацкий
Национальный институт рака, Киев

Резюме. Авторами предложен способ лечения злокачественных плевритов с использованием оригинальной методики — внутривнутриплевральной перфузионной химиогипертермии. Данная методика предусматривает 2 варианта лечения: самостоятельный курс внутривнутриплевральной перфузионной химиогипертермии или комбинацию с оперативным вмешательством. По разработанной нами методике в период 2005–2011 гг. проведено лечение 30 больных злокачественной мезотелиомой плевры и 23 пациентов с метастатическим плевритом. Отмечали удовлетворительную переносимость лечения, тяжелых осложнений не выявлено. При контрольном рентгенистическом исследовании больных определяли стойкую облитерацию плевральной полости, что позволяло в дальнейшем продолжать специальное лечение.

Ключевые слова: злокачественная мезотелиома, плеврит, внутривнутриплевральная химиогипертермия, циторедукция, перфузия, цитостатики.

Treatment of malignant pleural disseminations: original methods

A.I. Shevchenko, V.L. Ganul, A.V. Ganul, B.O. Borisyuk, L.V. Bororov, A.V. Semivolos, V.M. Sovenco, O.I. Kobzev, Y.N. Kondratsky
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The authors offer original method for the treatment of malignant pleural disseminations — intrapleural perfusion chemohyperthermia. It provides two variants of the treatment, namely — course of intrapleural perfusion chemohyperthermia alone or in combination with surgery. According to our methodology, from the year 2005–2011 to the treatment of 30 patients with malignant mesotheliomas of pleura and 23 patients with metastatic pleuritis from tumors of other sites received the treatment using the developed by the authors method. The treatment was well tolerated without severe complications. In control X-ray examination of the patients stable obliteration of pleural cavity occurred that allowed further specific treatment.

Key words: malignant mesothelioma, pleuritis, intrapleural chemohyperthermia, cytoreduction, perfusion, cytostatics.