

В.Л. Ганул
А.И. Шевченко
В.Д. Захарычев
А.В. Ганул

Институт онкологии
АМН Украины

Киевская медицинская
академия последипломного
образования им. П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Ключевые слова:

злокачественная мезотелиома,
гипертермия, перфузия,
химиотерапия.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ

Резюме. Авторами предложен метод внутривлепвальной перфузионной химиогипертермии для лечения при злокачественной мезотелиоме плевры (ЗМП). В зависимости от характера роста опухоли и распространенности процесса метод предусматривает два варианта лечения: хирургическое удаление максимального объема опухолевой массы с последующей внутривлепвальной перфузионной химиогипертермией (ВППХГ) или проведение только ВППХГ при наличии плеврального экссудата. По разработанной методике выполнено лечение 13 больным со ЗМП. У 12 пациентов диагностирована диффузная мезотелиома, у 1 — узловая форма заболевания. Паллиативное хирургическое удаление опухолевых узлов с последующим курсом ВППХГ выполнено 5 больным. ВППХГ (без хирургического вмешательства) проведена у 8 пациентов. Отмечена удовлетворительная переносимость лечения. У 2 больных возникла обратимая лейкопения, 1 больной умер от развившихся инфекционных осложнений. При контрольном обследовании после 2—9 мес проведенного лечения у всех больных констатировано отсутствие экссудата в плевральной полости.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) — относительно редко развивающаяся агрессивная опухоль, некоторое увеличение заболеваемости которой отмечается в последние годы [1]. Несомненно этиологическая связь ЗМП с асбестозом; вместе с тем также имеются сообщения о наследственной предрасположенности к развитию ЗМП [2]. В связи с отсутствием эффективных методов лечения ЗМП зачастую имеет неблагоприятный прогноз. Важное прогностическое значение имеют степень распространенности и гистологический подтип опухоли [3]. Средняя продолжительность жизни больных ЗМП составляет 6 мес с момента установления диагноза: при эпителиоидном типе — до 11 мес, при саркоматозном — 5 мес [4]. Радикально пролеченные пациенты с ранней стадией заболевания живут в среднем 12 мес [4, 5].

Радикальная операция при ЗМП заключается в плевропульмонэктомии или тотальной плеврэктомии с резекцией диафрагмы и перикарда с последующей их пластикой. Однако редкость диагностирования заболевания на ранних стадиях и высокая послеоперационная летальность (от 15 до 30%) ограничивают применение радикального хирургического лечения [6]. Ограничена также возможность применения лучевой терапии, поскольку при распространенных формах ЗМП облучению подвергаются как пораженные опухолью, так и здоровые органы — пищевод, легкие, спинной мозг. Медиана выживаемости (МВ) больных, которым выполняли химиолучевую терапию, составила 10 мес [7].

Отсутствие стандартов химиотерапии (ХТ) по поводу ЗМП значительно затрудняет выбор адекватного лечения. Применение рутинных схем не позволило превысить порог чувствительности опухоли в 20% случаев [8]. В течение последних лет установлено, что два новых антимаболита — гемцитабин и пеметрексед оказались более эффективными при использовании как в монотерапии, так и в комбинации с цисплатином или карбоплатином. Применяя эти препараты как в моно-, так и в полихимиотерапии при нерезектабельных ЗМП, удалось получить положительный ответ у 48% больных, при этом МВ составила 15 мес [3, 9].

В связи с неудовлетворительными результатами химиолучевой терапии по поводу диффузной ЗМП и все возрастающими требованиями современной онкологии проводится активный поиск и разработка более эффективных методов лечения данной онкологической патологии. В этом отношении наше внимание привлекла методика внутривлепвальной перфузии химиопрепаратов в условиях локальной гипертермии при карциноматозе брюшины и плевры [10, 11].

Научные основы применения гипертермии многофакторны. Доказано, что гипертермия оказывает непосредственное цитостатическое воздействие на клетки, вызывая нарушение репарации ДНК, денатурацию белков, индукцию апоптоза и торможение ангиогенеза [10]. Повышение проницаемости клеточной мембраны в условиях гипертермии может улучшать проникновение химиопрепарата в опухолевую ткань. Цитостатический эффект гипертермии зависит не только от высокой температуры, но

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

и от продолжительности нагрева и взаимодействия с противоопухолевыми агентами. Примечательно, что гипертермия также снижает системную токсичность ряда химиопрепаратов.

D. Sugarbacer и соавторы [11] использовали метод циторедуктивной хирургии с последующей внутриполостной химиогипертермией в лечении при перитонеальном карциноматозе, а также ЗМП. После оперативного вмешательства проводили лаваж грудной или брюшной полости с использованием цисплатина при температуре до 42 °С. Токсичность терапии была значительной, летальность достигла 11%. МВ для всех больных составила 10,5 мес. Авторы предположили дозозависимое влияние применения цисплатина на выживаемость больных ЗМП.

S. van Ruts и соавторы [12] также применили циторедуктивный хирургический метод в комбинации с интраоперационной гипертермической ХТ, используемой для подавления пролиферации резидуальных опухолевых клеток на поверхности плевральной полости. У 20 пациентов со ЗМП I стадии после циторедукции выполняли интраоперационно перфузию раствором цисплатина и доксорубицина при температуре от 40 до 41 °С в течение 90 мин. МВ составила 11 мес, годовичная выживаемость — 42%. Авторы отметили высокую частоту послеоперационных осложнений, что ограничивает применение интраоперационной химиогипертермической перфузии, а также сильно усложняет выполнение повторных сеансов внутриплевральной перфузионной химиогипертермии (ВППХГ).

На основании теоретических данных нами были разработаны модифицированные методики для лечения больных ЗМП в различных стадиях заболевания.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделе торакальной онкологии Института онкологии АМН Украины разработан и внедрен в практику с 2002 г. метод лечения больных ЗМП, заключающийся в проведении ВППХГ. Применяли комбинацию хирургического лечения с повторными курсами ВППХГ в ранний послеоперационный период.

ВППХГ показана больным со ЗМП при наличии у них экссудата в плевральной полости. В тех же случаях, когда плевральная полость заросла или определяются диффузно-узловые разрастания опухолевой ткани, предпочтительнее хирургическое удаление опухолевых масс с последующей ВППХГ.

После торакотомии и ревизии плевральной полости опухолевую ткань максимально удаляют, легко мобилизуют на всем протяжении. В плевральную полость устанавливают 2 дренажа: верхний — во втором межреберье, нижний — в заднем синусе. На 2-е сутки после операции с целью предупреждения облитерации плевральной полости вводят 1,2–1,5 мл физиологического раствора, на 3-и сутки после операции проводят первый сеанс ВППХГ.

По верхнему дренажу через перистальтический насос АГУП-м жидкость из плевральной полости поступает в стеклянную спиральную трубку, расположенную в водяной бане термостата ТПС, где производится ее нагрев, и через нижний дренаж нагнетается в плевральную полость. К верхнему и нижнему дренажам подключены выносные термодатчики электронных термометров «Oregon Scientific». Контроль температуры в водяной бане термостата осуществляется автоматически с помощью электроконтактного термометра ТПК-2П-83 и поддерживается в заданном режиме. Контроль температуры в плевральной полости производится электроконтактными термометрами и выдерживается в параметрах 45 °С на входе и 42 °С на выходе. Длительность применяемой нами процедуры составляет 1 час, скорость перфузии — 200 мл/мин. На один сеанс перфузии используют 50 мг цисплатина внутривенно; во время сеанса гипертермии также проводится внутривенная инфузия доксорубицина в дозе 40–50 мг.

Повторные сеансы ВППХГ осуществляют через 3–4 сут. В комплексную схему лечения также входит внутривенное введение интерферона альфа-2b по 3 000 000 МЕ на протяжении 10 дней.

Разработанный нами метод лечения предусматривает до 3–4 сеансов ВППХГ с интервалом в 3–4 дня с соответствующей коррекцией доз химиопрепаратов. На протяжении всего времени лечения с целью предотвращения спаек в плевральной полости поддерживается наличие жидкости, которая удаляется после завершения лечения.

В дальнейшем больным проводили 3 курса системной ХТ с применением цисплатина в комбинации с доксорубицином или гемцитабином на фоне применения интерферона альфа-2b с 3-недельным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнения эффективности применения различных методов лечения по поводу ЗМП проведен ретроспективный анализ историй болезни 115 пациентов с ЗМП, проходивших лечение в Институте онкологии АМН Украины за последние 20 лет.

Хирургическое вмешательство было выполнено у 33 пациентов. 3 больным выполнена плеврэктомия, из них 1 больной умер вследствие несостоятельности культи бронха и эмпиемы плевры. Продолжительность жизни 2 пациентов составила 8 и 10 мес. Паллиативная плеврэктомия выполнена 10 пациентам, которым в послеоперационный период проводили системную ХТ с применением цисплатина или карбоплатина, циклофосфамида, метотрексата, некоторым больным внутривенно вводили флуороурацил. МВ в этой группе пациентов составила 6 мес. 4 больным с локализованной формой эпителиоидной ЗМП произведено удаление опухолевого узла с резекцией ребер, в послеоперационный период им проводили химиолу-

чевую терапию. МВ составила 11 мес. Паллиативное удаление ЗМП с последующим применением препаратов платины, доксорубицина, циклофосфамида (у ряда больных с дополнительным внутривнутриплевральным введением флуороурацила) выполнено 16 больным, МВ составила 6 мес. Консервативное лечение получили 69 больных. У всех пациентов диагностирована диффузно-узловая или диффузная форма заболевания III–IV стадии.

Системную ХТ проводили 34 пациентам с применением препаратов платины, доксорубицина, циклофосфамида, метотрексата в различных комбинациях, у некоторых — с внутривнутриплевральным введением флуороурацила, циклофосфамида. МВ составила 6 мес. Химиолучевая терапия применена у 15, лучевая терапия — у 17, симптоматическая — у 3 пациентов. МВ составила 10 и 8 мес соответственно.

С 2002 г. по разработанной нами методике выполнено лечение у 13 больных ЗМП с сопутствующим экссудативным плевритом. У 12 пациентов диагностирована диффузная мезотелиома, у 1 больной — узловая форма заболевания. Паллиативное хирургическое удаление опухолевых узлов с последующим курсом ВППХГ (2–3 сеанса) выполнено 5 больным. Только ВППХГ (2–3 сеанса) проведена 8 пациентам, при этом отмечена удовлетворительная переносимость лечения, у 2 больных возникла обратимая лейкопения. Один больной умер от сопутствующих инфекционных осложнений. Одна пациентка наблюдается в течение 1,5 лет без признаков заболевания после хирургического удаления опухолевых узлов и курса ВППХГ, 11 пациентов — от 2 до 10 мес без каких-либо признаков прогрессирования заболевания.

При анализе результатов применяемых в клинике хирургического, химио- и радиотерапевтического методов лечения больных ЗМП как в отдельности, так и комплексно становятся очевидными их ограниченные возможности. Самые высокие показатели средней выживаемости пациентов с распространенным опухолевым процессом не превысили 1 года, включая продолжительность жизни после радикального оперативного вмешательства при I стадии заболевания. Группа CALGB (США) проанализировала результаты 7 исследований эффективности применения при ЗМП таких препаратов, как митомицин, цисплатин, доксорубицин, карбоплатин, дигидроазациитин, триметрексат, эда-трексат. Средняя выживаемость для всех подгрупп (получавших указанные препараты) составила 7,2 мес, годовая выживаемость отмечена у 27% больных [13]. Однако ни один из применяемых химиопрепаратов ни в качестве монокимиотерапии, ни в сочетании с другими известными препаратами не оказал заметного влияния на выживаемость больных. И лишь принципиально иной подход к методике лечения ЗМП оказался более результативным. ВППХГ обеспечила более выраженный лечебный

эффект, что подтвердили и продолжают подтверждать проводимые нами исследования.

ВЫВОДЫ

1. Выбор метода лечения больных со ЗМП прежде всего определяется стадией заболевания и характером роста опухоли.
2. При I стадии ЗМП лучшие результаты отмечены после радикального хирургического лечения, однако высокая операционная травматичность и послеоперационная летальность значительно ограничивают применение данного метода лечения.
3. В качестве приемлемой альтернативы, а также дополнительного метода лечения после хирургического удаления опухолевых узлов может быть рекомендована ВППХГ с применением цисплатина и повторных системных курсов инфузий доксорубицина или гемцитабина.
4. С целью повышения эффективности лечения больных со ЗМП целесообразным является включение препаратов платины и гемцитабина в схему ХТ, проводимой одновременно с облучением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Conelly RR, Spirtas R, Myers MH, *et al.* Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *J Clin Oncol* 1987; **8**: 1063.
2. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, *et al.* Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; **357**: 444–5.
3. Green MR. The evolving role of gemcitabine and pemetrexed (alimta) in the management of patients with malignant mesothelioma. *J Lung cancer* 2002; **3** (suppl. 1): 26–9.
4. Currant D, Sahnoud T, Therasse P, *et al.* Prognostic factor in patient with pleural mesothelioma: the European organization for research and treatment of experience. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 145–52.
5. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, *et al.* Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; **113** (3): 723–31.
6. Brega Massane PP, Valente M, Lequaglie C, Cataldo I. Ecs-trapleural pneumonectomy for pleural mesothelioma. *Proc ECCO* 10, 1999: abst. 1056.
7. Захарычев ВД, Замятин СС, Левченко АМ, Мансуров НЕ. Мезотелиома плевры. *Вопр онкол* 1986; **XXXII** (5): 91–4.
8. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 10007–17.
9. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, *et al.* Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *Prog ASCO* 1998: abst. 1783.
10. Dahl O, Dalene R, Schem B, Mella O. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol* 1999; **38**: 863–873.
11. Sugarbacer D, Richards WG, Zellos LS, *et al.* Feasibility of pleurectomy and intraoperative bicavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma: a phase I–II study. *Prog Am Soc Clin Oncol* 2003; **22** (620): abst. 2494.
12. van Ruth S, Baas P, Haas RL, *et al.* Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 176–82.
13. Herndon JE, Green MR, Chahinian P, *et al.* Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *Prog ASCO* 1996: abst. 1413.

**OPTIMIZATION OF THE TREATMENT
TECHNIQUES APPLIED IN MALIGNANT
PLEURAL MESOTHELIOMA**

*V.L. Ganul, A.I. Shevchenko,
V.D. Zakharychev, A.V. Ganul*

Summary. *The authors propose to apply the method of intra-pleural perfusion chemohyperthermia in malignant pleural mesothelioma (MPM). There are two different options applied with account for the specifics of the tumor growth and expansion, i.e. either surgical removal of the maximum possible tumor mass with subsequent intra-pleural perfusion chemohyperthermia (IPPCH) or IPPCH alone in the presence of pleural exudate. The technique developed was applied in 13 patients with MPM, including 12 with diffuse mesothelioma and 1 patient with the nodal form of mesothelioma. Palliative surgical rem-*

oval of tumor nodules with subsequent IPPCH was performed in 5 patients. IPPCH alone was applied in 8 patients. The treatment was well tolerated. In 2 patients reversible leucopenia occurred; 1 patient died for secondary infectious complications. Follow-up studies (month 2 to 9 after the treatment) showed the absence of exudate in the pleural cavity of all the patients.

Key Words: malignant mesothelioma, hyperthermia, perfusion, chemotherapy.

Адрес для переписки:

Ганул В.Л.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение торакальной онкологии