

УДК 616.25-006.32-08-059:615.831

A.I. Arsenyev, M.L. Gelfond, V.N. Klimenko, E.V. Levchenko, O.V. Chaika

INTRASURGICAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMBINED TREATMENT OF PRIMARY AND SECONDARY DAMAGED PLEURA

N.N. Petrov Institute of Cancer, St. Petersburg

ABSTRACT

The treatment of pleurodesis combined with photodynamic therapy was shown to be the highly effective method of treatment metastatic pleurisy resulted in improving patients' life quality and in some cases in increasing survival of patients. Based on the preliminary experience of combined treatment of mesothelioma with intrasurgical photodynamic therapy we conclude that such approach is promising and requires further study.

Key words: mesothelioma, metastatic pleurisy, combined pleurodesis, photodynamic therapy.

А.И. Арсеньев, М.Л. Гельфонд, В.Н. Клименко, Е.В. Левченко, О.В. Чайка

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФДТ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЛЕВРЫ

ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Росздравтехнологий, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Комбинированный плевродез с использованием ФДТ является высокоэффективным методом лечения метастатических плевритов, существенно улучшающим качество жизни, а в ряде случаев и увеличивающим продолжительность жизни больных. Первый опыт комбинированного лечения мезотелиом плевры с интраоперационной ФДТ свидетельствует о перспективности этого метода и необходимости дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: мезотелиома, метастатический плеврит, комбинированный плевродез, ФДТ.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают 3-е место и составляют 13 %. В России от злокачественных новообразований ежегодно умирают более 300 тыс. больных, из них 70 % нуждаются в паллиативном лечении и оказании паллиативной помощи. Такая помощь больным распространенными формами злокачественных новообразований становится одной из актуальных проблем онкологических служб большинства развитых стран мира [2; 3; 5; 11; 13; 15; 16].

В последние годы в медицине произошло осознание того факта, что качество жизни является важнейшим фактором оценки эффективности лечебных методик и прогнозирования исхода заболевания. Этот термин, недавно родившийся в западной философии, уже прочно занял значимое место в социологии и медицине [2; 5; 9; 11; 15].

Тяжесть состояния части неоперабельных онкологических больных и соответственно низкое качество жизни часто обусловлены наличием у них экссудативного плеврита. Перед клиницистом встает вопрос о необходимости его устранения для увеличения дыхательной поверхности легочной ткани, ликвидации компрессии легкого и органов средостения, купирования явлений обтурационной пневмо-

нии и, кроме этого, для создания условий и возможности специфического противоопухолевого лечения, зачастую для получения возможности продолжения специального противоопухолевого лечения.

Одной из основных причин злокачественных экссудативных плевритов является рак легкого. По разным данным основная масса больных (более 75 %) поступают в специализированные лечебные учреждения в III – IV стадиях заболевания, и более, чем у 50 % этих пациентов, заболевание сопровождается дыхательной недостаточностью, обусловленной наличием экссудативного плеврита [3; 8; 16; 19; 20; 21]. Помимо РЛ вторичный карциноматозный экссудативный плеврит может встречаться при распространенных раках молочной железы (45 – 50 %), желудка (30 – 65 %), щитовидной железы (25 – 45 %) и некоторых других злокачественных новообразованиях. Около 2 % общего числа специфических плевральных выпотов приходится на диффузные злокачественные мезотелиомы плевры, имеющие крайне неблагоприятный прогноз. Медиана выживаемости этой категории больных в случае проведения симптоматической терапии составляет не более 7 мес [7; 22].

Несмотря на то, что за последние 2 десятилетия достигнуты определенные успехи в лечении мезотелиомы, прогресс

в решении этой проблемы только наметился. Так, хирургическое лечение в объеме плеврэктомии или плевропневмонэктомии проводится редко, лишь 7 – 10 % больных. После плевропневмонэктомии ранняя послеоперационная смертность достигает 14 – 15 %, значительно превышая минимальную летальность после плеврэктомии. Сравнительные показатели продолжительности жизни после этих операций практически не отличаются: медиана выживаемости соответствует 9 – 21 мес; 2-летняя выживаемость составляет 11 – 45 % [21–26]. Улучшение отдаленных результатов хирургического лечения (прежде всего, плевропневмонэктомии) связывают с проведением адъювантной химиотерапии [21].

Разработка более совершенных технологий облучения, в частности, широкое распространение конформной лучевой терапии, хотя и приводит к уменьшению болевого синдрома, однако не увеличивает продолжительности жизни больных. Оправданность повышения дозы (СОД более 50 Гр), комбинация лучевой и химиотерапии также вызывают дискуссии исследователей, так как не повышают медианы выживаемости пациентов с мезотелиомой плевры.

Несмотря на улучшение качества сопроводительной терапии, обеспечивающее улучшение переносимости химиопрепаратов, эффективность современных схем полихимиотерапии при мезотелиоме плевры редко превышает 20 %. Так, частота ответа была сравнительно выше среди больных, получавших цисплатин, циклоплатам, митомицин, ралтитрексид (томудекс), этопозид, карбоплатин, ифосфамид, винорельбин, гемцитабин (гемзар), пеметрексед (алимта).

Этиопатогенетически гидроторакс возникает вследствие повышения проницаемости капилляров в результате опухолевой инфильтрации плевры, воспаления, облучения и т.д. Опухолевую природу выпота подтверждают цитологически в 80 % случаев. Характерными клиническими признаками плеврального выпота являются уменьшение экскурсий грудной клетки и объема дыхания, выраженные одышка и болевой синдром. Для предотвращения экссудации традиционно используются такие методы, как хирургическая (открытая и эндоскопическая) плеврэктомия, химический плевродез (внутриплевральное введение акрихина, талька, тетрациклина, делагила), физический плевродез (электрокоагуляционный, аргоноплазменный, лазерный, криодеструкционный) [1; 6; 7; 13].

Широко распространено внутриплевральное введение химиотерапевтических препаратов, таких, как циклофосфан, блеомицетин и др. Однако результаты применения этих методов нельзя признать удовлетворительными. Физический и химический плевродез обычно позволяют добиться только частичного эффекта вследствие частичной облитерации плевральной полости, а также труднодоступности многих ее отделов для проведения манипуляций.

Химиорезистентность плевральных выпотов к внутриполостному введению препаратов (в 43 – 82 % случаев) также является частой причиной рецидива гидроторакса. В целом по данным литературы применение вышеописанных методик позволяет добиться полного прекращения накопления выпота в плевральной полости не чаще, чем в 70 – 80 % [1; 9; 23]. Нельзя не учитывать и большого числа побочных эффектов и осложнений при реализации этих методик, таких, как аллергические реакции, респираторный дистресс-синдром, а также возможность развития системной и

полиорганной недостаточности [17; 18; 22].

В этих условиях становятся очевидными преимущества дальнейшего повышения эффективности местного контроля над опухолевым процессом путем внедрения комбинированных методов устранения гидроторакса, позволяющих нивелировать указанные недостатки путем взаимного дополнения эффектов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике торакальной онкологии ФГУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» разработан способ комбинированного лечения злокачественных опухолевых поражений плевры, сопровождающихся экссудативным плевритом, включающий аргоноплазменную электрокоагуляцию плевры (АПКП) с последующей интраоперационной фотодинамической терапией (ФДТ) во время видеоторакоскопии (ВТС).

Для аргоноплазменной коагуляции метастатических поражений плевры нами использовался функциональный комплекс (ERBOTOM ICC-300; APC-300), состоящий из блока контроля и управления аргонопитанием, высокочастотного генератора и зондов-электродов. Аргоноплазменная коагуляция — метод монополярной высокочастотной электрохирургии, в котором энергия тока высокой частоты передается на ткань бесконтактным способом посредством ионизированного аргона. Аргоноплазменная дуга образуется между электродом и участком ткани, имеющим наименьшее сопротивление. Возникающее обезвоживание (десикация) коагулированной ткани увеличивает ее сопротивление, что приводит к перемещению аргоновой дуги на участок ткани с меньшим сопротивлением, обеспечивая гомогенность зоны коагуляции и контролируемость глубины воздействия. Глубина коагуляции в зависимости от мощности и продолжительности аппликации электрода не превышает 3 мм, снижая риск повреждения магистральных сосудов и органов грудной полости. Коагуляция проводится при мощности 60 – 90 Вт, при расходе аргона 2,0 – 2,4 л/мин. Одним из преимуществ метода является коагуляция в бескислородной среде, позволяющая воздействовать на ткань без существенного ее обугливания (карбонизации) и задымления плевральной полости.

Для фотодинамической терапии в качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовался фотодитазин (глюкаминная соль хлорина Е6). Доза препарата составляла от 0,8 до 1,5 мг/кг веса. Облучение проводилось через 2 ч после инфузии ФС полупроводниковым лазером «Аткус-2» или «Латус-2» с плотностью мощности 120 – 140 мВт/см² и суммарной дозой облучения 300 Дж.

ВТС при лечении химиорезистентных форм экссудативных плевритов использована у 102 больных с метастатическим поражением плевры при раке: легкого (51), молочной железы (17), яичников (6), щитовидной железы (3), гортани (2), меланом кожи (2), тела матки (1), толстой кишки (2), поджелудочной железы (1), и у 17 больных со злокачественной мезотелиомой плевры.

Всем больным был выполнен тальковый (20), аргоноплазменный (42), комбинированный — аргоноплазменный + ФДТ (40) плевродез.

В 3 случаях при лечении мезотелиомы плевры произведена панплевропневмонэктомия с интраоперационной ФДТ и гипертермической хемоперфузией (мелфолоном).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 99 % больных, которым был проведен плевродез, отмечено быстрое уменьшение, а затем и стойкое прекращение экссудации в полость плевры, улучшение функции внешнего дыхания, показателей газового состава крови, повышение индекса Карновского с 60 до 70 % в течение 6 мес. Необходимости в повторных хирургических вмешательствах и плевральных пункциях не возникало.

У всех больных отмечалось полное купирование болевого синдрома и уменьшение опухолевой интоксикации. Облитерация плевральной полости после комбинированного плевродеза препятствовала коллабированию легкого или его долей. Улучшение состояния у ряда больных позволило продолжить химиолучевое лечение основного заболевания.

При сравнении эффективности различных методов плевродеза отмечено, что комбинированный метод с использованием аргонплазменной коагуляции и ФДТ на 25 % эффективнее, чем тальковый плевродез.

На рис. 1 и 2 представлено клиническое наблюдение больной К., которой по поводу химиорезистентного метастатического плеврита выполнен комбинированный плевродез. Достигнута полная и длительная облитерация плевральной полости в течение 6 мес.

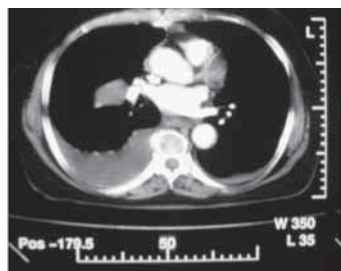


Рис. 1. Больная К. до плевродеза

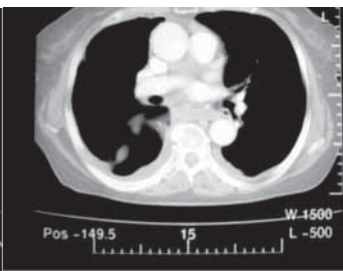


Рис. 2. Больная К. через 6 мес после плевродеза

Продолжительность жизни больных после комбинированного плевродеза по поводу химиорезистентного метастатического плеврита

Продолжительность жизни, г	Количество больных (%)
Менее 1	35 (33)
Более 1	52 (52)
2	15 (15)
Всего	102 (100)

Полная клиническая ремиссия у этого, неблагоприятного в прогностическом отношении контингента больных, составила 11 мес (от 6 до 29 мес). Частичная клиническая ремиссия равнялась 5 мес (от 3 до 10 мес).

Длительность жизни больных после комбинированного плевродеза представлена в таблице.

Все трое больных, перенесших комбинированное лечение (панплевропневмонэктомия + ФДТ + гипертермическая хемотропия) по поводу мезотелиомы плевры, находятся под динамическим наблюдением. Минимальный срок наблюдения 3 мес. Максимальный срок безрецидивного периода у одного из больных достиг 2 лет.

Применение интраоперационной ФДТ явилось эффективным компонентом комбинированного лечения злокачественных новообразований. При лечении метастатических экссудативных плевритов, особенно их химиорезистентных форм, комбинированный плевродез способен существенно улучшить качество, а в ряде случаев и продолжительность жизни больных. Кроме того, у некоторых больных удается продолжить лечение основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный нами первый опыт свидетельствует о том, что предлагаемый способ лечения отличается достаточно высокой степенью воспроизводимости, несомненной эффективностью, безопасностью, экономической приемлемостью для большинства специализированных онкологических, хирургических и радиологических стационаров, что позволяет широко использовать данную медицинскую технологию в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов А.А., Кондратьев В.Б. Внутриполостное применение блеомицетина при опухолевых плевритах // Материалы 3-й Российской онкологической конференции. – СПб, 1999. – С. 137–138.
2. Барчук А.С., Гельфонд М.Л., Арсеньев А.И. и др. Современные возможности паллиативного лечения рака легкого. – В сб.: Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным / Под ред. проф. Г.А. Новикова, проф. В.И. Чиссова, 2000.
3. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого // Вестник РОНЦ. – 2003. – № 1. – С. 3–7.
4. Брехов Е.И. Применение плазменных потоков в хирургии: практическое пособие. – М. – С. 29–33.
5. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. Совершенствование хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого // Рос. онкол. журн. – 2001. – № 5. – С. 14–17.
6. Запорожан В.Н., Грубник В.В., Поддубный Б.К., Шитулин П.П. Лазеры в эндоскопии. – Одесса: Медицинский государственный университет, 1997. – 220 с.
7. Колесников И.С., Лыткин М.И. Хирургия легких и плевры. – Л.: Медицина, 1988. – 382 с.
8. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге в 1996г. – СПб., 1999. – 219 с.
9. Моисеенко В.М. Современная химиотерапия диссеминированного рака молочной железы // Материалы 3-й Российской онкологической конференции. СПб, 1999. – С. 103–110.
10. Москалик В.А. Применение плазменного потока аргона в хирургической пульмонологии при заболеваниях и огнестрельных ранениях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992. – С. 12–17.
11. Новиков Г.А., Осипова Н.А., Старинский В.В. и др. Перспективы развития и совершенствования паллиативной помощи онкологическим больным в России // Российский медицинский журнал. – 1995. – № 1. – С. 13–17.
12. Соколов В.В. Современные возможности и перспективы внутрисветовой эндоскопической и фотодинамической паллиативной терапии в онкологии //

- Паллиативная медицина и реабилитация. – 1999. – № 2. – С. 20.
13. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. – М.: «ГЭОТАР Медицина», 2000. – 599 с.
14. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей // Рос. онкол. ж. – 1998. – № 4. – С. 4–12.
15. Чиссов В.И., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Паллиативная помощь – одно из приоритетных направлений отечественной онкологии // III Конгресс «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении», Паллиативная медицина и реабилитация. – 2000. – № 1–2. – С. 6.
16. Albain K.S., Crowley J.J., Le Blanc M. et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer. The Southwest Oncology Group experience // J. Clin. Oncol. – 1991. – 9. – P. 1618–1626.
17. Campos J.R. Торакоскопический плевродез тальком: 15-й опыт // Chest. – 2001. – 119(3). – P. 801–806.
18. Furedi A. Видеоторакоскопический плевродез в лечении злокачественных плевритов // Acta Chir Hung. – 1999. – 55(2). – P. 17–19.
19. Landis S.H. Cancer Statistics, 1999 // CA Cancer J Clin. – 1999. – 49. – P. 8–31.
20. Martini N. Incidence of local recurrence and second primary tumours in resected stage I lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – 109. – P. 120–129.
21. McDuffie H.H. Female-Male differences in patients with primary lung cancer // Cancer. – 1987. – 59. – P. 1825–1830.
22. Rice T.W., Adelstein D.J., Kirby T.J. et al. Aggressive multimodality therapy for malignant mesothelioma // Ann Thorac Surg. – 1994. – 58. – P. 24–29.
23. Rusch V.W., Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – 111. – P. 815–826.
24. Rusch V.W., Piantadosi S., Holmes E.C. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: A lung cancer study group trial // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1991. – 102. – P. 1–9.
25. Sugarbaker D.J., Garcia J.P., Richards W.G. et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients // Ann Surg. – 1996. – 224. – P. 288–296.
26. Sugarbaker D.J., Garcia J.P. Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma // Chest. – 1997. – 112. – P. 272–275.
27. Sugarbaker D.J., Heher E.C., Lee T.H. et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1991. – 102. – P. 10–15.

Поступила 01.07.2008.