

ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНАЯ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВОГО ПЛЕВРИТА ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

С.А. Кисличко

ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия

Кисличко Сергей Анатольевич,
ординатор торакального отделения Кировского
областного клинического онкологического диспансера,
610021, Россия, г. Киров, проспект Строителей, 23,
тел. 8 (8332) 37-46-30,
e-mail: ivc@kirovgma.ru

У 95 больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III B стадии со злокачественным плевральным выпотом изучена эффективность внутриплевральной химиотерапии (цисплатин 50 мг/м² в 1, 7, 14 дней лечения), проводимой на фоне аппаратной гипертермии плевральной полости (42-43°C). У больных при противопоказаниях к системной химиотерапии внутриплевральная химиотерапия, проводимая на фоне гипертермии плевральной полости, достоверно повышает годовую выживаемость с 16,0±7,4% до 38,7±8,7% по сравнению с внутриплевральной химиотерапией без гипертермии.

Ключевые слова: опухолевый плеврит, внутриплевральная химиотерапия, гипертермия плевральной полости.

INTRA-PLEURAL THERMOCHEMOTHERAPY TREATMENT OF TUMOROUS PLEURISY NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

S.A. Kislichko

Kirov State Medical Academy

95 patients with non-operable stage III B non-small cell cancer of the lung with pleural malignancy were studied. Efficacy of intra-pleural chemotherapy (cysplatin: 50 mg/m² on the 1, 7, 14 days of treatment) was studied. The treatment was performed at the background of apparatus hyperthermia of the pleural cavity (42 – 43°C). In patients who had contraindications to the systemic chemotherapy, intra-pleural chemotherapy, that was performed at the background of hyperthermia of the pleural cavity, contributes to increase of 1-year survival from 16,0 ± 7,4% to 38,7 ± 8,7% as compared intra-pleural chemotherapy without hyperthermia.

The key words: tumorous pleurisy, intra-pleural chemotherapy, hyperthermia of pleural cavity.

Введение

Частым осложнением при раке легкого является опухолевый плеврит. Он встречается у 24-50% больных. Основными методами лечения этих пациентов являются разгрузочные пункции плевральной полости, паллиативная системная химиотерапия, внутриплевральное введение цитостатиков или склерозирующих препаратов. Эффективность внутриплевральной химиотерапии оценивается в 30-40% полных ремиссий, т.е. отсутствие плеврального выпота более месяца [1,2,6]. Неудовлетворительные результаты лечения побуждают к поиску путей повышения эффективности существующих методик, а также разработке новых программ терапии. В качестве модификаторов, избирательно усиливающих чувствительность опухолевых

клеток к лекарственной и лучевой терапии, используются локальная, региональная, перфузионная и общая гипертермии. В настоящее время идет период углубленного изучения гипертермии в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований [3,4,5]. В частности, не разработаны оптимальные схемы и режимы внутриплевральной химиотерапии с гипертермией при раке легкого. Не изучено влияние региональной гипертермии в сочетании с внутриплевральной химиотерапией на ближайшие и отдаленные результаты лечения у больных с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Цель исследования

Повысить эффективность лечения больных НМРЛ III В стадии с опухолевым плевритом за счет использования региональной гипертермии плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией.

Задачи исследования

1. Разработать и изучить возможности использования методики региональной гипертермии плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией у больных НМРЛ с опухолевым плевритом.

2. Провести сравнительный анализ эффективности лечения опухолевого плеврита у больных НМРЛ при применении внутриплевральной химиотерапии с региональной гипертермией плевральной полости и проведении внутриплевральной химиотерапии без гипертермии.

Материалы и методы

В исследование включено 95 больных НМРЛ со злокачественным плевральным выпотом. Распределение больных в зависимости от особенностей злокачественного процесса и в соответствии с проводимыми методами лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных раком легкого в зависимости от методики лечения

Основные признаки	Методика химиотерапии		
	группа 1 - внутриплевральная термохимиотерапия (цисплатин) (n=31)	группа 2 внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	группа 3 - системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
1. Средн. возраст (лет)	61	60,5	57
2. Пол:			
- мужчины	26 (83,9%)	29 (90,6%)	30 (93,8%)
- женщины	5 (16,1%)	3 (9,4%)	2 (6,2%)
3. Стадия - III В, опухолевый плеврит	31 (100%)	32 (100%)	32 (100%)
4. Морфологическая характеристика:			
- плоскокл. рак	19 (61,3%)	20 (62,5%)	24 (75,0%)
- аденокарцинома	12 (38,7%)	12 (37,5%)	8 (25,0%)
5. Локализация:			
- центральный	23 (74,2%)	23 (71,9%)	25 (78,1%)
- периферический	8 (25,8%)	9 (28,1%)	7 (21,9%)
6. Общее состояние больных (ECOG-ВОЗ)			
2	2 (6,5%)	4 (12,5%)	32 (100%)
3	29 (93,5%)	28 (87,5%)	

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что по клинко-морфологическим признакам группа 1 и группа 2 не различались ($p>0,05$). Имелось различие по общему состоянию больных в группах

1 и 2 от группы 3. Так, в группах 1 и 2 опухолевый плеврит был ведущим синдромом в клинике заболевания и наиболее угрожаемым проявлением болезни. Экссудат до уровня III ребра, выраженная одышка с явлениями легочной и легочно-сердечной недостаточности. Общее состояние большинства больных в этих группах по шкале ECOG-ВОЗ соответствовало 3 баллам. Поэтому лечение этих больных начинали с удаления плеврального выпота. Системная химиотерапия этим больным была противопоказана.

Для выполнения региональной гипертермии с использованием токопроводящей жидкости применялся аппарат «Вулкан-1» производства НПП «Полет» г. Н.Новгород. Медицинский аппарат «Вулкан-1» предназначен для проведения температурного воздействия на опухоль в плане комплексного или комбинированного лечения злокачественных новообразований способом локальной ВЧ-гипертермии с применением токопроводящей жидкости в сочетании с лучевой терапией и/или химиотерапией.

На опыте проведения у 19 больных НМРЛ внутриплевральной термохимиотерапии установлены оптимальные параметры региональной гипертермии плевральной полости:

- температурный режим - 42-43 °С;
- продолжительность гипертермического воздействия - 40-50 минут;
- доза противоопухолевого препарата (цисплатин - 50 мг/м²);
- частота сеансов термохимиотерапии - 1 раз в 7 дней.

Всего за курс проводилось 3 сеанса термохимиотерапии.

Схемы лечения больных состояли из базисной и сопроводительной терапии.

1 группа - гипертермия плевральной полости+ цисплатин 50 мг/м² внутриплеврально на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1,7, 14 дни лечения.

2 группа - цисплатин 50 мг/м² внутриплеврально на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1,7, 14 дни лечения.

3 группа - цисплатин 60 мг/м² в/в 1 р/сут. на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1 день лечения+этопозид в/в капельно 120 мг/м² 1 р/сут. в 1,3,5 дни лечения.

Каждому больному во всех группах наблюдения проводилось не менее 3 курсов химиотерапии.

Оценка клинической эффективности применяемых методов лечения проводилась по динамике размеров опухоли и уменьшении объема злокачественного плеврита. С этой целью всем больным проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия после 2-3 курсов химиотерапии перед очередным курсом лечения и затем каждые 3 месяца в течение года.

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты лечения больных в сравниваемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Эффективность лечения в сравниваемых группах больных

Степень эффективности лечения	Методика лечения		
	группа 1 - внутриплевральная термо-химиотерапия (цисплатин) (n=31)	группа 2 - внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	группа 3 - системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
Полная регрессия	0	0	0
Частичная регрессия	11 (35,5+8,5%)	4 (12,5+5,9%)	4 (12,5+5,8%)
Общая эффективность	11 (35,5+8,5%)	4 (12,5+5,9%)	4 (12,5+5,8%)
Стабилизация	10 (32,3+8,2%)	12 (37,5+8,6%)	14 (43,8+8,7%)
Прогрессирование	10 (32,3+8,2%)	16 (50,0+8,9%)	14 (43,8+8,7%)

Как видно из данных таблицы 2, у всех подлежащих оценке больных полной регрессии не наблюдалось. Эффект проявлялся в виде частичной регрессии опухоли и/или метастазов, который и равнялся общей эффективности. Объективный эффект проводимой внутриплевральной термохимиотерапии в группе 1 составил 35,5+8,5%. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе была зафиксирована у 10 (32,3+8,2%) больных сроком от 5 до 14 месяцев. Объективный эффект внутриплевральной химиотерапии, проводимой без гипертермии плевральной полости, в группе 2 составил 12,5+5,9%. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе зафиксирована у 12 (37,5+8,6%) больных сроком от 3 до 8 месяцев. При сравнении частоты эффекта, достигнутого в группе 1, с этим показателем группы 2 получено достоверное различие $t=2,2$ ($p<0,05$). Полное прекращение продукции злокачественного плеврального выпота на срок более одного месяца было отмечено у 14 (45,2+8,9%) больных 1-ой группы, у 6 (18,7+6,9%) больных 2 группы. Различия статистически достоверно $t=2,3$ ($p<0,05$).

Объективный эффект у больных (группа 3), которым применялась системная химиотерапия по схеме EP, достигнут у 4 (12,5+5,8%) из 32 больных. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе была зафиксирована у 14 (43,8+8,7%) больных сроком от 3 до 9 месяцев. Полное прекращение продукции злокачественного плеврального выпота на срок более одного месяца было зарегистрировано у 4 (12,5+5,8%) больных группы 3.

Изучена общая выживаемость больных в каждой группе. В таблице 3 представлены данные 1,2,3-х летней выживаемости больных в группах исследования.

Таблица 3

Выживаемость больных НМРЛ II IB стадии в группах сравнения

Эффективность лечения	Методика лечения в группах		
	группа 1 - внутриплевральная термо-химиотерапия (цисплатин) (n=31)	группа 2 - внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	группа 3 - системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
Одногодичная выживаемость	12 (38,7+8,7%)	5 (15,6+6,5%)	4 (12,5+5,8%)
2-х летняя выживаемость	2 (6,5+4,4%)	0	0
3-х летняя выживаемость	0	0	0

Из таблицы 3 видно, что одногодичная выживаемость больных НМРЛ, получивших лечение с использованием внутриплевральной термохимиотерапии (группа 1), составила 38,7+8,7%, что достоверно выше аналогичного показателя среди больных, получивших внутриплевральную химиотерапию без гипертермии плевральной полости (группа 2), где этот показатель составил 15,6+6,5%, $t=2,1$ ($p<0,05$). В первой группе 2 года прожило 2 (6,5+4,4%) больных, в группе 2 ни один больной не прожил более 2 лет. В группе 3 одногодичная выживаемость зарегистрирована у 12,5+5,8% больных, в этой группе ни один больной также не прожил более 2 лет.

Проведен сравнительный анализ общего состояния больных до и после лечения. Оценка общего состояния проводилась по критериям ВОЗ (шкала ECOG). До лечения все больные имели те или иные жалобы, больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0 и ECOG 1) не было. Общее состояние больных до лечения в группе 1 было относительно удовлетворительным (ECOG 2) только у 2 (6,5%) пациентов, средней тяжести (ECOG 3) - у 29 (93,5%). После проведения внутриплевральной термохимиотерапии в этой группе отмечено улучшение общего состояния у 21 (67,7+8,4%) больного. Общее состояние больных до лечения в группе 2 было относительно удовлетворительным (ECOG 2) у 4 (12,5%) пациентов, средней степени тяжести (ECOG 3) - у 28 (87,5%). После проведения внутриплевральной химиотерапии в этой группе отмечено улучшение общего состояния у 12 (37,5+8,6%) больных. При сравнении показателей улучшения общего состояния больных после проведенного лечения в группе 1 (67,7+8,4%) и группе 2 (37,5+8,6%) отмечено статистически достоверное различие $t=2,5$ ($p<0,05$). В группе 3 улучшение общего состояния отмечено у 14 (43,8+8,7%) больных. Таким образом, общее состояние больных особенно заметно улучшилось в группе больных, которым проводилась гипер-

термия плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией (группа 1), что свидетельствует о более значительном повышении качества жизни пациентов этой группы.

Профиль токсичности оценивали у больных в процессе проведения всех курсов химиотерапии. Оценка токсичности производилась согласно критериям ВОЗ. В проведенном исследовании во всех группах были отмечены побочные эффекты I-II степени, которые носили обратимый и кратковременный характер и не приводили к прерыванию лечения. Необходимо отметить, что у всех больных наблюдалась тошнота и рвота легкой или умеренной степени токсичности (I-II степень). При проведении внутриплевральной термохимиотерапии у 29 (93,5%) больных в группе 1 после сеанса лечения в течение 3-4 дней отмечалась гипертермия до 38-39,5°C (I-II степень), общая слабость легкой степени выраженности. У 27 (87,1%) больных из 31, которым проводилась внутриплевральная термохимиотерапия, отмечен болевой синдром II степени выраженности в груди на стороне введения препарата. Этим больным для купирования боли применялись ненаркотические анальгетики. В таблице 4 представлены данные по токсичности лечения в каждой группе.

Таблица 4
Токсичность лечения в группах больных НМРЛ

Вид токсичности	Методика лечения в группах		
	группа 1 - внутриплевральная термохимио-терапия (цисплатин) (n=31)	группа 2 - в внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	группа 3 - системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
Гематологические нарушения: анемия II ст. лейкопения II ст.	- -	- -	3 (9,3%) 9(28,1%)
Тошнота и рвота I степень	11 (35,5%)	10 (31,3%)	10 (31,2%)
Усталость/ недомогание I степень	27 (87,1%)	3 (9,3%)	14 (43,8%)
Лихорадка I степень II степень	19 (61,3%) 10 (32,2%)	- -	- -
Боль I степень II степень	4 (12,9%) 27 (87,1%)	25 (78,1%) -	- -
Кардиоваскулярная аритмия II ст. III ст.	4 (12,9%) 2 (6,4%)	4 (12,5%) -	- -

Из таблицы 4 видно, что токсичности IV степени не наблюдалось ни в одной группе больных. Частота

побочных эффектов в группе больных, получивших лечение с включением гипертермии плевральной полости, в целом оказалась выше, чем в остальных группах. В основном эти побочные эффекты связаны с проведением сеанса гипертермии: лихорадка в течение 2-3 дней после проведения гипертермии и возникающий при проведении сеанса болевой синдром. У 2 (6,4%) больных из этой группы зафиксированы нарушения сердечного ритма в виде мерцательной аритмии (III степень), у 4 (12,9%) больных в виде синусовой тахикардии (II степень). Гематологическая токсичность зафиксирована в группах больных, которым проводилась системная химиотерапия. Летальных исходов, связанных с лечением, не отмечено. Таким образом, побочные эффекты во всех группах больных в целом были невыраженными, носили обратимый характер и не приводили к прерыванию лечения.

Заключение

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что использование внутриплевральной химиотерапии в сочетании с региональной гипертермией плевральной полости в лечении больных НМРЛ III В стадии с опухолевым плевритом оказывает выраженный непосредственный эффект, достоверно улучшает одногодичную выживаемость и общее состояние больных по сравнению с использованием в лечении внутриплевральной химиотерапии без гипертермии.

Выводы

1. Разработанная методика региональной гипертермии плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией в лечении больных НМРЛ III В стадии с субкомпенсированными клиническими проявлениями опухолевого плеврита позволяет достоверно повысить эффективность лечения по сравнению с внутриплевральной химиотерапией, применяемой без гипертермии.
2. Проведение внутриплевральной термохимиотерапии вызывает дополнительно побочные эффекты в виде общей гипертермии I-II степени в течение 3-4 дней и боли в груди I-II степени на стороне введения препарата в момент сеанса гипертермии. Данные побочные эффекты не приводят к прерыванию лечения и носят обратимый характер.
3. При НМРЛ с субкомпенсированными клиническими проявлениями «злокачественного» плеврита внутриплевральная термохимиотерапия позволяет достоверно увеличить общий эффект с 12,5+5,9% до 35,5+8,5% и повысить показатель одногодичной выживаемости с 15,6+6,5%, до 38,7+8,7% по сравнению с внутриплевральной химиотерапией, применяемой без гипертермии.

Список литературы

1. Бычков М.Б. Опухолевые плевриты / М.Б. Бычков // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Практическая медицина, 2005. - С. 212-216.

2. Волков С.М. Опухолевые плевриты / С.М. Волков, М.В. Киселевский, Б.Е. Полоцкий // Энциклопедия клинической онкологии / под ред. М.И. Давыдова. – М.: ООО «РЛС-2004», 2004. – С. 207-210.

3. Интраоперационная химиогипертермическая перфузия плевральной полости в лечении опухолей плевры / В.А. Тарасов, А.Ю. Литвинов, И.А. Ларин и др. // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» VII съезд

онкологов России (29-30 октября 2009 г. г.Москва). – М., 2009. – Том 1. – С. 270-271.

4. Курпешев О.К. Гипертермические методы лечения / О.К. Курпешев // Онкология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 438-447.

5. Schump D.S., Altorki N.K., Henschke C.L. et al. Non-Small-Cell Lung Cancer // Cancer. Principles & Practice in Oncology / Ed. By V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg: 7th edition / - Lippincott Williams&Wilkins, 2005. – P. 57-61.

6. Hager E.D., Birkenmeier J., Popa C. et al. Hyperthermie in der Onkologie: Eine viel versprechende neue Methode? // Dtsch. Z. Onkol. - 2006. - Vol. 38. - №3. - P. 100-107.