

Е.В. Левченко, О.Ю. Мамонтов, К.Ю. Сенчик, А.С. Барчук, М.Л. Гельфонд

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ХИМИОПЕРФУЗИЯ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Проанализирована имеющаяся литература и обобщён собственный опыт мультимодального подхода к лечению больных злокачественной мезотелиомой плевры (ЗМП). Выживаемость и качество жизни больных ЗМП, которым проведено мультимодальное лечение согласно современным стандартам, часто ограничено возникновением местных рецидивов. Значение ряда локальных методов терапии по-прежнему подвергается изучению с целью определения возможных побочных эффектов, а также длительности безрецидивной выживаемости. Фотодинамическая терапия и интраоперационная гипертермическая химиоперфузия плевральной полости являются методами локальной терапии данного заболевания, применяемыми после хирургического вмешательства. Эти подходы изучались по отдельности в нескольких исследованиях, но их эффективность и переносимость в комбинации до сих пор не ясна. Авторы стремились найти оптимальные показания для применения перечисленных методов и оценить непосредственные и отдалённые результаты.

Ключевые слова: злокачественная мезотелиома плевры, гипертермическая химиоперфузия плевральной полости, фотодинамическая терапия, панплевропневмонэктомия, плеврэктомия с декортикацией лёгкого

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) — относительно редко встречающаяся злокачественная опухоль, тканевым источником которой служат клетки мезотелия плевральных листков. Во всём мире в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости ЗМП, которая в настоящее время равна 2 случаям на 100 000 населения ежегодно в Европе и порядка 1,1/100 000 — в США [10]. На долю ЗМП приходится около 80 % всех случаев заболевания мезотелиомой [17]. В Российской Федерации не проводилось масштабных эпидемиологических исследований, посвящённых заболеваемости мезотелиомой и неизвестна истинная распространенность ЗМП [2]. Однако, на основании данных локальных популяцион-

ных раковых регистров, можно с некоторой степенью достоверности судить о росте заболеваемости. Так, например, в Санкт-Петербурге с 1993 по 1997 гг. зарегистрирован 21 случай мезотелиомы, в 1998–2001 гг. — 53 случая, с 2002 по 2005 год — 116 случаев, с 2006 по 2008 год (за три года) — 91 случай ЗМП [1]. При этом в 2008 г. наблюдалась самая высокая заболеваемость в возрастной группе старше 80 лет (8,2–10,6 на 100 000). Также значим тот факт, что на фоне высокого процента установленных диагнозов мезотелиомы без указания стадии (46,16 %), доля больных, у которых выявлена ЗМП в I-II стадии за 2002–2008 гг. составляет всего лишь 6,76 % от всей заболеваемости мезотелиомой [1].

По данным литературы, больные ЗМП имеют очень плохой прогноз с медианой общей выживаемости (ОВ) от 4 до 13 мес для нелеченных пациентов и от 6 до 18 мес для леченных [12, 13]. Мезотелиома имеет свои биологические особенности, обуславливающие характер клинического течения заболевания [4]. Трудности ранней диагностики заболевания, быстрая диссеминация по плевральной полости обуславливают плохие результаты хирургического лечения. Это обстоятельства толкают клиницистов на поиск новых терапевтических методик и комбинации существующих. Общепринятым в настоящее время является мультимодальный подход в лечении ЗМП, основой которого является обширное вмешательство в объёме экstrapлевральной пневмонэктомии либо плеврэктомии с декортикацией лёгкого. По данным Flores et al. [7], вероятность рецидивирования при выполнении экstrapлевральной пневмонэктомии и плеврэктомии/декортикации различна. Авторами было проведено многоцентровое исследование, включавшее 663 больных ЗМП, которым выполнялись различные хирургические операции по поводу мезотелиомы. При этом было выявлено, что местные рецидивы в области гемиторакса возникали у 31 % пациентов, перенесших экstrapлевральную пневмонэктомию; в то же время в группе больных, перенесших только плеврэктомию рецидивы, возникли в два раза чаще (63 %) [7].

До сих пор выбор того или иного оперативного вмешательства в каждом конкретном случае не имеет чётких критериев. Не вызывает сомнений, что упомянутые операции не являются взаимозаменяемыми, а имеют как различные преимущества, так и различные недостатки. Существуют различные показания и к их выполнению.

При выполнении экстраплевральной пневмонэктомии имеется возможность наиболее полной макроскопической резекции, более тщательного локального контроля и, что немаловажно, создаются оптимальные условия для проведения адъювантной лучевой терапии на область гемиторакса. Недостатками этого обширного вмешательства являются существенное снижение функциональных резервов организма, ограничение функциональных ресурсов при проведении адъювантной терапии, что также влияет на ограниченность выбора методов при возникновении рецидива.

На сегодняшний день в лечении мезотелиомы используется едва ли не весь арсенал противоопухолевых методов лечения, включая как традиционные хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы, так и менее распространенные способы: иммунотерапия, генная терапия, фотодинамическая терапия. Однако, несмотря на такое разнообразие, эффективность лечения больных ЗМП остается низкой. Во многом это объясняется тем фактом, что в отличие от многих злокачественных заболеваний при мезотелиоме плевры риск локо-региональных рецидивов наиболее высок, а, учитывая особенности локализации, выполнение радикальных вмешательств при рецидивах обычно редко выполнимо. Как правило, ведущей причиной смерти пациентов являются локо-региональные рецидивы. Низкая эффективность существующих методов лечения приводит к отсутствию стандартов оказания специализированной помощи больным мезотелиомой.

Цель исследования: изучить эффективность метода комбинированного лечения больных ЗМП с применением фотодинамической терапии и гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

Материалы и методика

В ходе работы по данной проблеме в клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2013 гг. хирургическое вмешательство проводилось 15 пациентам со злокачественной мезотелиомой плевры II/III стадии. Из них 12 пациентам (80 %) была выполнена панплеврорпневмонэктомия (ППЭ) и 3 пациентам (20 %) — радикальная плеврэктомия (РП). Хирургические процедуры всем больным были дополнены выполнением интраоперационной гипертермической химиоперфузии плевральной полости (температура +42° С,

скорость 500 мл/мин, длительность процедуры 60–120 мин, доза цисплатина 200 мг/м²) и фотодинамической терапией плевральной полости (использовался фотосенсибилизатор второго поколения «Фотодитазин» в дозе 50 мг внутривенно за 2 часа до процедуры, 800–900 Дж/см² при длине волны 662 нм, длительность процедуры 15 мин). Процедура гипертермической химиоперфузии плевральной полости заключалась в следующем. После выполнения хирургического пособия (ЭП либо РП) пациенту устанавливались два плевральных дренажа: во 2-е межреберье по среднеключичной линии и в 8-е межреберье по задне-подмышечной линии. Торакотомная рана ушивалась наглухо. Поворот больного — на спину с уклоном на сторону операции. В собранный перфузионный контур вводился цисплатин в дозе 200 мг/м² и 3–4 л физиологического раствора для заполнения всей плевральной полости. Перфузат вводился в полость через дренаж, установленный в 8-м межреберье по задне-подмышечной линии, забор же производился через дренаж, установленный во 2-м межреберье по среднеключичной линии. Скорость перфузии составляла 500 мл/минуту, при температуре на входе в плевральную полость 42,5° С и на выходе — 41,5° С (измерения проводились игловатыми термометрами). Продолжительность перфузии составляла 120 мин, в течение которых проводились непрерывный мониторинг витальных функций, контроль температурного режима и соответствия притока перфузата оттоку из плевральной полости во избежание смещения средостения. После процедуры пациенты переводились в отделение реанимации для проведения интенсивной терапии и стабилизации состояния. Перевод на отделение происходил на 1–5 сутки после операции. Длительность нахождения больного в стационаре после операции составила от 21 до 60 дней.

Результаты и обсуждение

Выполняемые процедуры не сопровождалась интраоперационными осложнениями и удовлетворительно переносились больными. Наиболее распространенные послеоперационные осложнения были: тошнота (93 % [95 % CI: 70 %–99 %]), рвота (20 % [95 % CI: 7 %–45 %]), анемия (66,7 % [95 % CI: 41,7 %–84,8 %]). Наблюдался 1 случай послеоперационной летальности (6,7 % [95 % CI: 1,2 %–37,9 %]) после экстраплевральной пневмонэктомии (хилоторакс с последующей несостоятельностью культи главного бронха и эмпиемой). Данный случай рассматривается как хирургическое осложнение. При медиане наблюдения 20 мес медиана выживаемости составила 19 мес [95 % CI: 7–31 мес] для всех 15 пациентов. Медиана выживаемости пациентов с неэпителиальными подтипами составила 13 мес, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) — 10,5 мес [95 % CI: 3–28], а 12-месячная выживаемость — 80 %.

У одного пациента (6,7 % [95 % CI: 1,2 %–10,4 %]) наблюдалось возникновение локального рецидива при отсутствии отдалённых метастазов, у 5 пациентов (33,3 %) отмечено появление как местных рецидивов, так и отдалённых метастазов. У 6 больных (40,0 %

[95 % CI: 28,8 %–58,3 %]) наблюдались только отдалённые метастазы без местного рецидива. Таким образом, среди пациентов с признаками прогрессирования заболевания у 6 чел. (40,0 % [95 % CI: 28,0 %–58,7 %]) выявлены локальные рецидивы и у 10 пациентов (90,1 % [95 % CI: 62,3 %–98,4 %]) отмечено появление отдалённых метастазов.

Обсуждая результаты исследования, следует отметить, что анализ мировой литературы по лечению ЗМП свидетельствует об отсутствии единого мнения относительно эффективности применяемых методов лечения. Это связано с тем, что оценка общей выживаемости в различных учреждениях варьирует весьма значительно благодаря разным системам вычисления данного параметра. Так, точкой отсчёта выживаемости выбиралась дата установления диагноза [6, 9], дата подписания информированного согласия [20], дата рандомизации [23], дата начала химиотерапии [8, 16, 18, 24]. По данным четырёх проспективных исследований, в группе, где проводилась неoadъювантная полихимиотерапия, общая выживаемость варьировала от 16,8 до 25,5 мес [8, 18, 20, 24]. По данным рандомизированного исследования MARS, в группе пациентов, подвергшихся экстраплевральной пневмонэктомии (24 чел.), медиана выживаемости равнялась 14,4 мес. 10 пациентов в протоколе MARS были включены в ретроспективное исследование, которое показало медиану общей выживаемости 12,8 мес, определённую от даты установления диагноза [9]. Также, по результатам данного исследования сообщалось о послеоперационной летальности на уровне 15,8 %. В методиках лечения с применением адъювантной полихимиотерапии большинство исследователей вели отсчёт от даты выполнения экстраплевральной пневмонэктомии [3, 11, 14, 15, 21, 22], но встречаются и исследования, в которых точка отсчёта не была указана вовсе [5, 19].

Результаты безрецидивной выживаемости по данным разных центров колебались весьма существенно. В четырёх проспективных исследованиях с применением неoadъювантной полихимиотерапии этот показатель составил от 10,1 до 16,3 мес [8, 18, 20, 24], в то время как по данным другого рандомизированного исследования — всего 7,6 мес [23]. В трёх исследованиях с применением адъювантной полихимиотерапии результаты оказались схожи: от 10 до 15 мес. [5, 15, 19].

Послеоперационные осложнения, завершившиеся летальным исходом, в перечисленных исследованиях варьировали по частоте от 0 до 15,8 %, а периоперационные осложнения, фиксировавшиеся по различным критериям, встречались в 50–83 % случаев.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что отдалённые результаты лечения больных ЗМП при использованных подходах находятся на уровне общемировых. Важно отметить, что последовательное применение интраоперационной гипертермической химиоперфузии и фотодинамической терапии плевральной полости при относительно благоприятных непосредственных результатах и приемлемой токсичности может уменьшить количество местных рецидивов у пациентов с мезотелиомой плевры. Окончательная оценка эффективности комбинации хирургического подхода вместе с разделным применением обоих методов может быть оценена в дальнейших исследованиях комбинированного лечения ЗМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчётность за 2010г., углублённая разработка базы данных регистра по международным стандартам) Ежегодник популяционного ракового регистра №17 СПб.: Коста, 2011. — С. 334.
2. Музалевский П.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Григорук О.Г. Мезотелиома: распространённость и модифицирующие факторы (Литературный обзор) // Сиб. Онкол. журнал. — 2007. — № 2. — С. 77–83.
3. Ambrogi V, Baldi A, Schillaci O. et al. Clinical impact of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 19. — P. 1692–1699.
4. Baldini EH, Recht A, Strauss GM. et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63 (2). — P. 334–338.
5. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB. et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma // *J Thorac. Oncol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 499–504.
6. Buduhan G, Menon S, Aye R. et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma // *Ann. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 88. — P. 870–875; discussion 876.
7. Flores RM, Pass HI, Seshan VE. et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 135 (3). — P. 620–626.
8. Krug LM, Pass HI, Rusch VW. et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma // *J Clin Oncol.* — Vol. 2009. — Vol. 27. — P. 3007–3013.
9. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R. et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma // *J Thorac. Oncol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 737–743.
10. Larson T, Melnikova N, Davis SI et al. Incidence and descriptive epidemiology of mesothelioma in the United States, 1999–2002 // *Int. J. Occup. Environ. Health.* — 2007. — Vol. 13. — P. 398–403.
11. Luckraz H, Rahman M, Patel N. et al. Three decades of experience in the surgical multi-modality management

- of pleural mesothelioma // *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2010. — Vol. 37. — P. 552–556.
12. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD. et al. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma // *J. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 78 (3). — P. 171–174.
 13. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival // *J. Thorac. Oncol.* — 2010. — Vol. 5 (11). — P. 1841–1848.
 14. Pagan V, Ceron L, Paccagnella A. et al. 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma // *J CardiovascSurg (Torino)*. — 2006. — Vol. 47. — P. 595–601.
 15. Patel PR, Yoo S, Broadwater G. et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2012. — Vol. 83. — P. 362–368.
 16. de Perrot M, Feld R, Cho BC. et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma // *J ClinOncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1413–1418.
 17. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005 // *Crit. Rev. Toxicol.* — 2009. — Vol. 39. — P. 576–588.
 18. Rea F, Marulli G, Bortolotti L. et al. Induction chemotherapy, extrapleuralpneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results // *Lung Cancer* 2007. — Vol. 57. — P. 89–95.
 19. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure // *Lung Cancer*. — 2012. — Vol. 77. — P. 151–155.
 20. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R. et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 36. — P. 1362–1369.
 21. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT. et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodalitytherapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 117. — P. 54–63; discussion 63–65.
 22. Tonoli S, Vitali P, Scotti V. et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma.

Prospective analysis of a multi-institutional series // *Radiother. Oncol.* — 2011. — Vol. 101. — P. 311–315.

23. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D. et al. Extrapleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 763–772.
24. Weder W, Stahel RA, Bernhard J. et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma // *Ann Oncol.* — 2007. — Vol. 18. — P.1196–1202.

*E.V. Levchenko, O.Yu. Mamontov, K.Yu. Senchik,
A.S. Barchuk, M.L. Gelfond*

HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION OF THE PLEURAL CAVITY IN THE COMBINED TREATMENT FOR MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

The literature and our own experience were analyzed in multimodal approach to the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Survival and quality of life of patients with MPM who underwent multimodal treatment, according to modern standards, are often limited by the occurrence of local recurrences. The value of a number of local therapy methods is still being explored in order to determine the possible side effects as well as the duration of disease-free survival. Photodynamic therapy and intraoperative hyperthermic chemoperfusion of the pleural cavity are the methods of the local treatment of this disease, applied after surgery. These approaches have been investigated separately in several studies, but their efficacy and tolerability is still not clear. The authors wanted to find the best indications for the use of these methods and to assess the immediate and long-term results.

Key words: malignant pleural mesothelioma, hyperthermic chemoperfusion of the pleural cavity, photodynamic therapy, panpleuropneumonectomy, pleurectomy with decortication of the lung

Поступила в редакцию 15.06.2014 г.