

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПЛЕВРИТОМ

А.Х. Трахтенберг, В.В. Соколов, Е.В. Филоненко, О.В. Пикин, Д.А. Вурсол, К.И. Колбанов, В.А. Глушко, Г.П. Крылова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» МЗ РФ (директор – академик РАМН, профессор Чиссов В.И.), г. Москва

Резюме

В работе рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению больных с первичным и метастатическим поражением плевры, осложненным злокачественным плевритом. Представлена разработанная в МНИОИ им. П.А. Герцена методика внутриплевральной фотодинамической терапии с препаратом фотосенс при первичном и метастатическом поражении плевры, осложненным злокачественным плевритом, показавшая на примере применения у 66 больных хорошую эффективность в виде наступления плевродеза в 92,4% случаев. Приведено наблюдение успешного применения методики внутриплевральной фотодинамической терапии у пациентки с мезотелиомой плевры, осложненной злокачественным плевритом, позволившей добиться хорошего непосредственно и длительного эффекта, а также значительно улучшить качество жизни.

Ключевые слова: первичное и метастатическое поражение плевры, метастатический плеврит, внутриплевральная фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор фотосенс.

Плевральный выпот является проявлением многочисленных заболеваний. В структуре общей заболеваемости удельный вес плевритов составляет 3,4–3,8% [1, 2], среди них опухолевую этиологию констатируют у каждого четвертого больного. Он может быть обусловлен как первичной опухолью плевры (мезотелиома), так и метастазами злокачественной опухоли в плевру, что свидетельствует о далеко зашедшем опухолевом процессе [1, 2, 3, 4].

По данным литературы, причинами злокачественного плеврита преимущественно являются: рак легкого – у 24–50% больных, рак молочной железы – у 48%, лимфомы – у 26%, рак яичников – у 10%, другие злокачественные опухоли (рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, саркома, меланома и др.) – у 1–6% [5].

Частота развития первичной мезотелиомы плевры составляет 2–9 случаев на 100 000 населения. Заболевание встречается преимущественно у лиц старше 40 лет и в 84% сопровождается выпотом в плевральной полости. В этиологии мезотелиомы плевры основное значение имеет асбест и минерал эрионит, используемый в строительстве, при этом особенно важна длительность их воздействия [6].

Основными механизмами развития злокачественного плеврита являются: метастазирование опухоли в плевру и значительное увеличение проницаемости ее сосудов; обструкция метастазами лимфатических сосудов плевры и резкое снижение резорбции жидкости из плевральной полости; метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, что уменьшает отток лимфы из плевры; обструкция грудного лимфатического протока; развитие гипопропротеинемии при раковой интоксикации и нарушении белковообразовательной функции печени [5, 7, 8, 9].

На сегодняшний день неудовлетворительными остаются ближайшие и отдаленные результаты лечения больных со злокачественным плевритом, который характеризуется постоянным накоплением жидкости, требует выполнения частых пункций. Он приводит к потере белков, снижению качества жизни больных, затрудняет проведение лечения основного заболевания.

Системную химиотерапию при метастатическом поражении плевры проводят при химиочувствительных опухолях (рак молочной железы, яичников, мелкоклеточный рак легкого) по стандартным схемам. Уменьшение накопления жидкости в плевральной полости при системной химиотерапии происходит в 30–60% наблюдений [10, 11].

Широкое применение при первичном и метастатическом поражении плевры нашло внутриплевральное введение различных противоопухолевых и неспецифических препаратов (блеомицин, тетрациклин, тальк и др.) [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Эффективность этих методик, по данным различных авторов, колеблется от 30 до 94%, они часто сопряжены с побочными эффектами (повышение температуры тела, тошнота, рвота, боль в грудной клетке).

В последние годы в литературе появились публикации, посвященные фотодинамической терапии (ФДТ) при первичном и метастатическом поражении плевры, в которых показана высокая эффективность метода. Все исследования посвящены, в основном, сочетанию хирургического лечения с интраоперационной ФДТ [19, 20, 21].

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика внутриплевральной пролонгированной фотодинамической терапии при злокачественном поражении плевры с применением фотосенсибилизатора фотосенс. Сначала выполняют видеоторакоскопию или торако-

томию с определением местной распространенности опухолевого процесса, а также морфологически верифицируют диагноз. В случае диссеминированного опухолевого процесса путем торакоцентеза внутриплеврально устанавливают диффузоры (от 2 до 5) к месту наибольшего поражения. Через 24 часа после операции или в день установки диффузоров путем торакоцентеза вводят внутриплеврально фотосенс в дозе 20 мг (110 мл 0,02% раствора). Первый сеанс ФДТ проводят через 2 часа после введения фотосенса, далее 3–7 повторных сеансов ФДТ с интервалом в 24 часа. На протяжении всего периода лечения больной находится на активной аспирации жидкости из плевральной полости. В качестве источника лазерного излучения использовались установки с длинной волны 670 нм отечественного производства (ЛФТ-675-01-«БИОСПЕК» и др.).

Мы располагаем опытом внутриплевральной ФДТ у 66 больных (мужчины – 19, женщины – 47) с первичным и метастатическим поражением плевры, средний возраст пациентов составил 54,6 года. В зависимости от этиологии метастатического поражения плевры больные распределились следующим образом: рак молочной железы диагностирован у 19 больных; рак легкого – у 14; мезотелиома плевры – у 12, рак яичников – у 7, рак почки – у 4, другие локализации (рак желудка, рак кишки, меланома, метастатическое поражение без первичного выявленного очага) – у 10 больных. В анамнезе у всех пациентов были многократные (до 23) плевральные пункции, у 7 – безуспешные попытки плевродеза.

Видеоторакоскопия выполнена у 30, торакотомия – у 11 больных. Во время операции выполняли множественную биопсию париетальной и висцеральной плевры с целью морфологической верификации диагноза и устанавливали в плевральную полость от 2 до 5 диффузоров. Двадцати пяти больным диффузоры устанавливали внутриплеврально путем торакоцентеза при наличии морфологически ранее подтвержденного злокачественного плеврита. Одиннадцати пациентам перед курсом пролонгированной ФДТ во время торакотомии был проведен сеанс интраоперационной ФДТ, из них у 5 во время видеоторакоскопии.

У всех больных до начала ФДТ отмечалось активное накопление экссудата в плевральной полости, требовавшее многократных пункций, стойкий болевой синдром, симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности.

После завершения курса лечения у 54 (81,8%) пациентов отмечено значительное уменьшение болевого синдрома вплоть до его купирования, у 61 (92,4%) больных клинически и рентгенологически отмечено резкое снижение темпов экссудации, с последующим прекращением накопления плеврита, т.е. достигнут плевродез.

Переносимость ФДТ была хорошая. Осложнения в виде кожной фототоксичности отмечены лишь у 3 (4,5%) больных при не соблюдении светового режима.

При динамическом наблюдении через 3 мес. у 5 (7,6%) больных отмечен рецидив накопления жидкости в плевральной полости. Средний срок наблюдения за пациентами составил 20,1 мес.

Приводим наблюдение успешного применения методики внутриплевральной фотодинамической терапии у пациентки с мезотелиомой плевры, осложненной злокачественным плевритом.

Больная П., 67 лет, поступила в МНИОИ им. П.А.Герцена 22.09.08. Считает себя больной с августа 2008 г., когда после переохлаждения появился кашель со слизистой мокротой, одышка при физической нагрузке, которая постепенно нарастала. При рентгенологическом исследовании грудной клетки выявлен левосторонний плеврит. Больная была госпитализирована в терапевтический стационар по месту жительства, где из левой плевральной полости пункционным методом эвакуировано около 1000 мл серозно-геморрагической жидкости. Заподозрено онкологическое заболевание, направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена.

При рентгенологическом исследовании в левой плевральной полости определяется жидкость по верхнему краю 3 ребра, средостение частично смещено вправо (рис. 1). В отделении торакальной онкологии дважды проводилась эвакуация левостороннего гидроторакса, в общем количестве удалено около 4000 мл серозно-геморрагической жидкости. При цитологическом и иммуноцитохимическом исследовании которой (№ 9275/08) получено заключение о том, что цитограмма более характерна для метастаза аденогенного рака.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (после эвакуации плеврита) определяются множественные узловые образования,

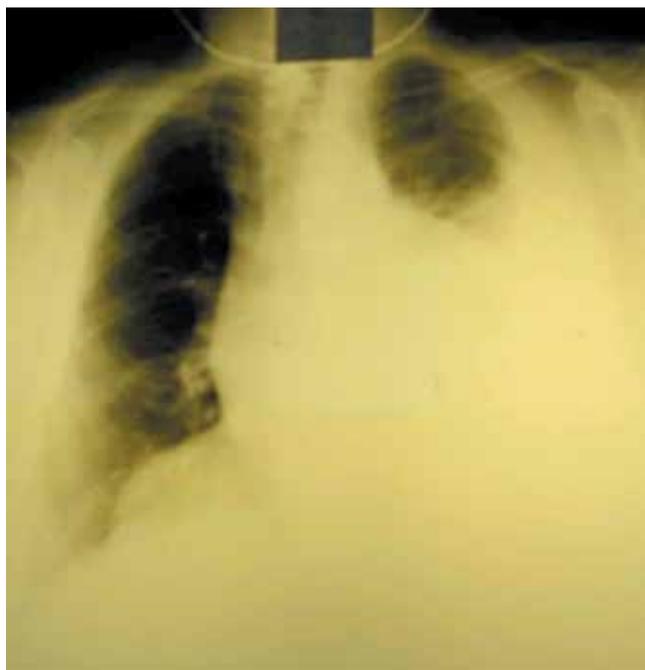


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больной П. – в левой плевральной полости жидкость на уровне верхнего края 3 ребра со смещением средостения

расположенные по медиастинальной плевре слева, от отдельно лежащих очагов размерами от 0,5 до 1,0 см, до сливающихся – максимальными размерами 4,8x2,8 см и 6,1x3,6 см (рис. 2).

По данным УЗИ грудной клетки в левой плевральной полости выявлено умеренное количество жидкости, на висцеральной плевре – плоские опухолевые узлы размерами 7x3 мм, на диафрагмальной плевре – инфильтрат толщиной до 10 мм, парамедиастинально слева – инфильтрат 66x3, 7x3,8 мм, который подрастает к грудной стенке, вовлекает клетчатку средостения, несколько ниже – на медиастинальной плевре инфильтрат 66x3, 6x3,8 мм, который вовлекает клетчатку средостения.

При УЗИ шеи, молочных желез, печени, почек, брюшной полости, забрюшинного пространства, надключичных областей, малого таза; маммографии; фибробронхоскопии; эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии и скенировании костей скелета – данных за опухолевую патологию не обнаружено. Врачебная оценка общего статуса больной (по Карновскому) расценена как 50%.

24 ноября 2008 г выполнена видеоторакоскопия слева, флуоресцентная диагностика с аласенсом, биопсия париетальной и висцеральной плевры, сеанс видеоторакоскопической фотодинамической терапии, установка диффузоров для пролонгированной фотодинамической терапии. На операции в плевральной полости определяется серозно-геморрагическая жидкость, которая эвакуирована в количестве 1200 мл, при ревизии, на париетальной и висцеральной плевре определяются множественные белесоватые сливного характера узловые образования от 0,2 до 2,5 см в диаметре, париетальная плевра неравномерно утолщена, в режиме флуоресценции отмечена ярко-красная флуоресценция узловых образований. Произведена множественная биопсия патологических участков плевры (рис. 3).

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов (№ Р 21032-33) диагностирована мезотелиома смешанного эпителиоидно-веретенноклеточного строения. Выполнен сеанс видеоторакоскопической фотодинамической терапии. Операция окончена дренированием плевральной полости и установкой трех диффузоров для последующей пролонгированной ФДТ (рис. 4). Внутриплевральная пролонгированная ФДТ начата на 3 сутки после операции с внутриплеврального введения фотосенса в дозе 20 мг. Проведено 5 сеансов лечения с интервалом в 24 ч, доза лазерного облучения с одного диффузора во время каждого сеанса ФДТ составляла от 60 Дж (2 сеанса) до 120 Дж (3 сеанса). Больная лечение переносила хорошо. Во время лечения проводилась антибактериальная, кардиотропная, респираторная, симптоматическая терапия, перевязки, активная аспирация из плевральной полости. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде приостановления накопления жидкости в правой плевральной полости, уменьшения одышки и болевого синдрома. Дренаж удален на 3 сутки после

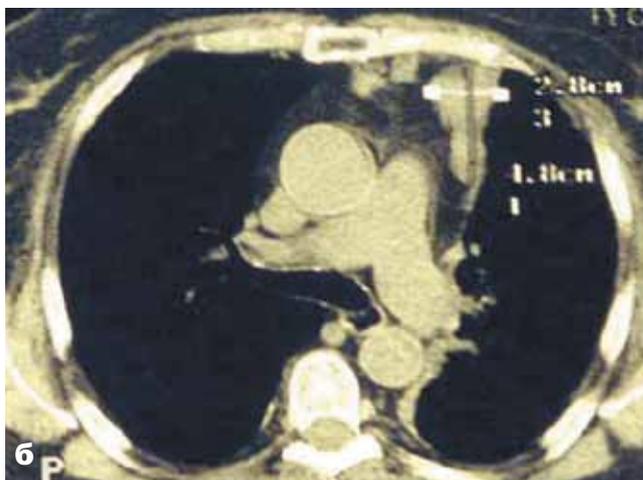


Рис. 2. Компьютерные томограммы больной П.: **а** – умеренное количество жидкости в левой плевральной полости до эвакуации плеврита, **б** – картина опухолевого поражения плевры после эвакуации плеврита.

окончания ФДТ при количестве отделяемого из плевральной полости менее 50 мл/сут.

При контрольной рентгенографии органов грудной клетки, выполненной через 3 мес. после лечения, в левой плевральной полости выявлено небольшое количество осумкованной жидкости в синусе (рис. 5).

Врачебная оценка общего статуса больной по Карновскому при выписке составляла 70%, через 3 мес. – 70%. Согласно решению консилиума пациентке по месту жительства проведено 3 курса химиотерапии по схеме GemCis. Лечение прекращено в связи с выраженными токсическими реакциями. Далее пациентка прожила 3 года, без признаков накопления плеврита.

Таким образом, внутриплевральная фотодинамическая терапия злокачественных плевритов позволяет добиться хорошего непосредственного и стойкого длительного эффекта, а также улучшить качество жизни у этой категории больных и может являться методом выбора лечения при злокачественном плеврите.

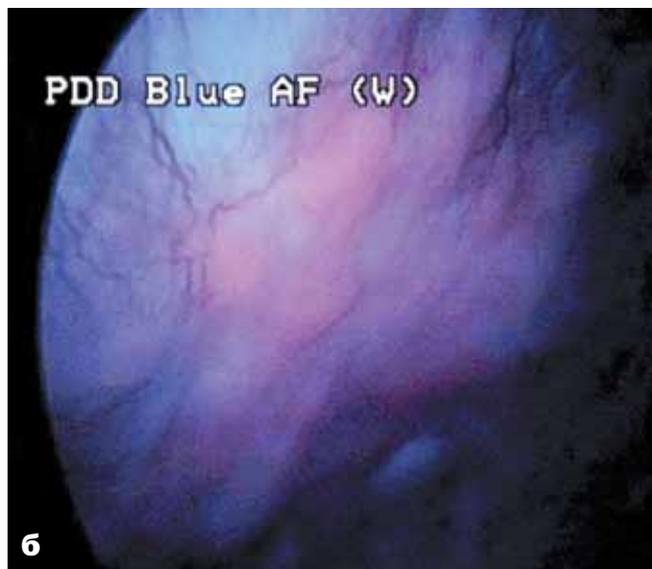
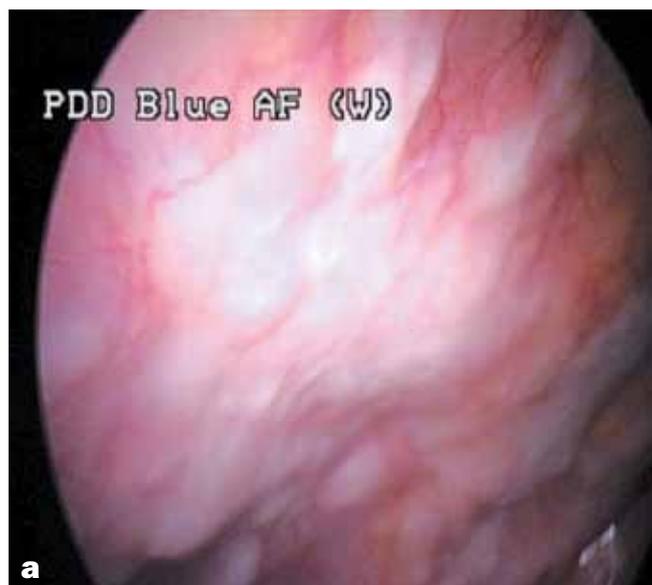


Рис. 3. Этапы операции больной П.:
 а – видеоторакоскопия в белом свете; б – сеанс флуоресцентной диагностики; в – биопсия плевры.

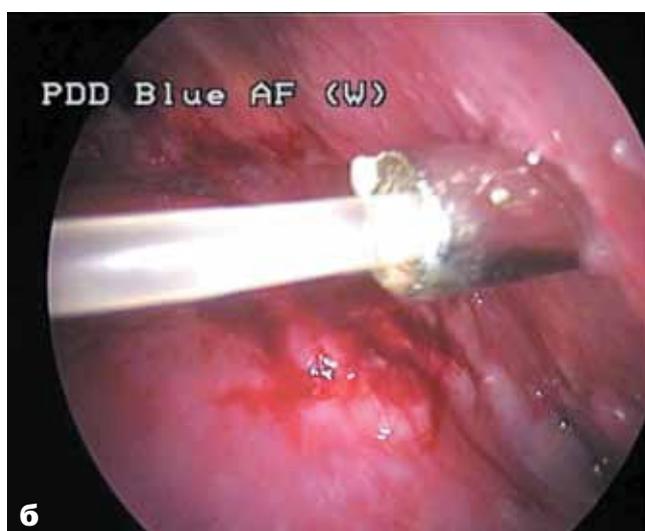
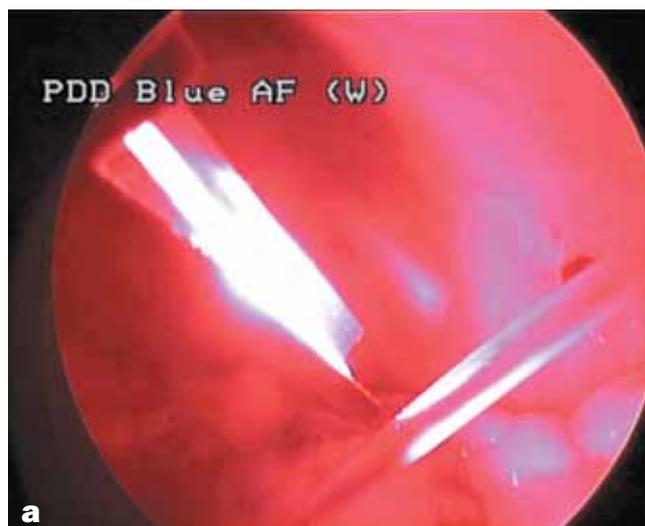


Рис. 4. Сеанс видеоторакоскопической ФДТ (а); установка диффузоров для пролонгированной ФДТ (б).



Рис. 5. Рентгенограмма больной П. через 3 мес. после лечения – признаков накопления плеврита нет.

Литература

1. Акопов А.Л. Плевральный выпот при раке легкого // Пульмонология. – 2001. – Т. 11, № 4. – С.72–77.
2. Yataco J.C., Dweik R.A. Pleural effusions: evaluation and management // Cleveland Clinic J. Med. – 2005. – V. 7, № 10. – P. 584–587.
3. Bonomo L., Feragalli B., Sacco R. et al. Malignant pleural disease // Eur. J. Radiol. – 2000. – V. 34. – P. 98–118.
4. Sahn S. A. Malignant pleural effusions // Eur. Respir. Mon. – 2002. – Vol. 22. – P. 177–188.
5. Лайт Р.У. Болезни плевры. – М., 1986.
6. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura // Chest. – 1995. – № 107. – P.332–344.
7. Hausher F.H., Yarbo J.W. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion // Cancer Met Rev. – 1987. – V. 6, № 1. – P. 24–30.
8. Leff A., Hopewell P.C., Costello J. Pleural effusion from malignancy // Ann Int Med. – 1978. – V. 88. – P. 532–537.
9. Sahn S.A. Malignant pleural effusion. // Clin Chest Med. – 1985. – V. 6. – P. 113–125.
10. Бычков М. Б. Противоопухолевая химиотерапия. – М.: Медицина, 1996. – 280 с.
11. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Голубев А.В. Современные подходы к лечению больных с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого.// Новое в терапии рака легкого. Под редакцией Н.И. Переводчиковой. – М., 2003. – С. 69–80.
12. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Большакова С.А. Специальные клинические ситуации: метастазы в легкие, плевру, печень, головной мозг // Практическая онкология. – 2000. – №2. – С. 38–40.
13. Полоцкий Б.Е., Киселевский М.В., Волков С.М. Лечение больных с опухолевым плевритом. // Протоколы заседания Московского онкологического общества. – 2004. – С. 48.
14. Трахтенберг А.Х., Катков А.Т. Торакоскопическое исследование при экссудативных плевритах в онкологической клинике: Методические рекомендации. – М., 1987.
15. Emad A., Rezaian G.R. Treatment of malignant pleural effusions with a combination of bleomycin and tetracycline. A comparison of bleomycin or tetracycline alone versus a combination of bleomycin and tetracycline // Cancer. – 1996. – V.78, № 12. – P. 2498–2501.
16. Herrington J.D., Gora-Harper M.L., Salley R.K. Chemical pleurodesis with doxycycline 1 g. // Pharmacotherapy. – 1996. – V. 16, № 2. – P. 280–285.
17. Marom E.M., Patz E.F., Erasmus J.J. et al. Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis. // Radiology. – 1999. – V. 210, № 1. – P. 277–281.
18. Martinez-Moragon E., Aparicio J., Rogado M.C., et al. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin // Eur Respir J. – 1997. – V. 10, № 10. – P. 2380–2383.
19. Pass H.I., Delaney T., Tochner Z. et al. Intrapleural photodynamic therapy: a results of a phase I trial // Ann Surg Oncol. – 1994. – №1. – P. 28–37.
20. Ris H.B., Altermatt H., Nachbur B. et al. Intraoperative photodynamic therapy with mTHPC for chest malignancies // Lus Surg Med. – 1996. – V. 18. – P.39–45.
21. Takita H., Mang T.S., Loewen G.M. et al. Operation and intracavitary photodynamic therapy for malignant mesothelioma: a phase II study // Ann Thorac Surg. – 1994. – V. 58. – P. 995–998.

THE EFFICACY OF INTRAPLEURAL PROLONGED PHOTODYNAMIC THERAPY IN FEMALE PATIENT WITH MALIGNANT PLEURITIS

A.Kh. Trakhtenberg, V.V.Sokolov, E.V. Filonenko, O.V.Pikin, D.A. Vursol, K.I.Kolbanov, V.A. Glushko, G.P. Krylova, P.A.Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

Current approaches to diagnostics and treatment of patients with pleural metastases complicated by malignant pleuritis are reviewed. The method of intrapleural photodynamic therapy with photosens developed in P.A.Herzen MCRI for primary and metastatic pleural diseases complicated by malignant pleuritis is represented; for 66 patients there were good efficacy as pleurodesis in 92.4% of cases. The case of intrapleural photodynamic therapy in female patient with pleural mesothelioma complicated by malignant pleuritis with good short- and long-term results and significantly improved quality of life is reported.

Keywords: primary and metastatic pleural disease, metastatic pleuritis, intrapleural photodynamic therapy, photosensitizer photosens.

Контакты: Вурсол Д.А. E-mail: davur2004@mail.ru