

О.П. Колеснік
А.І. Шевченко
А.В. Каджоян
Д.Є. Чернявський
В.О. Кузьменко
В.В. Михайлов

Запорізький державний
медичний університет,
Україна

Ключові слова: метастатичний
ексудативний плеврит,
торакоскопія, плевродез, тальк,
хіміотерапія, виживаність,
якість життя.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТАЛЬКОВОГО ПЛЕВРОДЕЗУ ЯК МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАСТАТИЧНИМ ЕКСУДАТИВНИМ ПЛЕВРИТОМ

Плевродез за допомогою тальку є одним із найефективніших методів лікування хворих зі злоякісним плевральним випотом. Суть методики полягає у створенні асептичного запалення хімічним шляхом, результатом якого є зрощення вісцерального та парієтального листків плеври з метою запобігання ексудації рідини у плевральну порожнину. **Мета:** оцінити загальну виживаність і якість життя пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом після використання талькового плевродезу. **Об'єкт і методи:** у дослідженні взяли участь 92 пацієнти з пухлинним процесом IV стадії та ексудативним метастатичним плевритом (чоловіків — 45,6%, жінок — 55,4%; середній вік — 60,7 та 59,8 року відповідно). Недрібноклітинний рак легені виявлено у 66, мезотеліому плеври — у 16, рак молочної залози — у 10 пацієнтів. Дослідну групу становили 52 пацієнти, яким проведено торакоскопію з виконанням плевродезу і подальшою хіміотерапією (ХТ); контрольну — 40 пацієнтів, яким проводили лише ХТ. У всіх пацієнтів виконано оцінку якості життя до і після лікування кожних двох циклів ХТ за допомогою опитувальників EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, а також за шкалою ECOG. **Результати:** 1-річна виживаність пацієнтів, яким проводили торакоскопію із плевродезом, становила 59,6% (медіана виживаності (МВ) — 12 міс), без застосування плевродезу — 36,8% (МВ 9 міс, $p < 0,05$). Пацієнти, яким було проведено плевродез, отримали в середньому 7 курсів ХТ. Учасники контрольної групи отримали в середньому 4 курси ХТ. Аналіз показників якості життя за визначенням ECOG-статусу, використанням опитувальників EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 (оцінка загальної слабкості, задишки, кашлю, болю в грудній клітці та інших симптомів) підтвердив, що вища якість життя була у групі пацієнтів, яким до проведення ХТ виконували торакоскопію з плевродезом тальком ($p < 0,05$). **Висновки:** застосування плевродезу тальком при лікуванні пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом сприяє підвищенню 1-річної виживаності пацієнтів на 22,8%, МВ — на 3 міс. Результатом застосування плевродезу тальком у пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом є статистично значиме покращення показників якості життя пацієнтів (за опитувальниками EORTC QLQ-C30 та EORTC QLQ-LC13).

Злоякісний плеврит — це постійна неконтрольована ексудація рідини в плевральну порожнину, що суттєво погіршує якість життя та проявляється такими симптомами, як загальна слабкість, сухий кашель, задишка, біль у грудній клітці. Відсутність або неадекватне лікування призводить до виникнення ателектазу частки легені чи повного її колапсу і внаслідок цього — до приєднання інфекційного процесу (пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС)), швидкого виснаження та смерті хворих. Згідно з рекомендаціями ESMO (Європейської спільноти медичних онкологів), починаючи з 2015 р. торакоскопія з проведенням плевродезу є золотим стандартом діагностики і лікування злоякісного випоту в плевральну порожнину [1]. Виокрем-

люють фізичний, механічний та хімічний плевродез. До фізичного плевродезу належать деструкція парієтальної плеври аргонеплазмовим коагулятором, ультразвуковим генератором. Механічним плевродезом є абразія плеври. Для хімічного плевродезу застосовують цитостатики, імуномодулятори, інші неспецифічні препарати (тальк). На сьогодні тальк є найефективнішим та найдоступнішим засобом для виконання плевродезу [2]. При його використанні відзначається найнижча частота рецидивів випоту у плевральну порожнину, а також найменша частка інфекційних ускладнень [3]. Суть цієї методики полягає у створенні асептичного запалення хімічним шляхом, результатом якого є зрощення вісцерального та парієтального листків плеври,

що унеможливує продукцію рідини [4]. Плевродез виконується за допомогою торакоскопії, шляхом розпилення стерильного тальку по висцеральній плеврі легені (5–10 г) [5]. У післяопераційний період дренаж у плевральній порожнині знаходиться від 3 до 5 днів. До найчастіших ускладнень цієї методики належать підвищення температури тіла та загальна слабкість. Серед серйозних ускладнень відзначається емпієма плеври (1,5%); найтяжчим є посттальковий ГРДС (9,0%), предиктором розвитку якого є екстраплевральне поширення тальку [6–8], яке залежить від розміру частинок та використаної дози [9–11]. Існують дослідження, результати яких свідчать про покращення загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів зі злоякісним ексудативним плевритом, яким проводився плевродез. У хворих із позитивним ефектом після виконання плевродезу медіана виживаності (МВ) становила 7,6–8,4 міс, у пацієнтів, для яких плевродез виявився неефективним, — 2,6–3,3 міс [12–14]. Альтернативою плевродезу можуть бути встановлення постійного плеврального катетера PleurX, виконання плевро-перитонеального шунта, плевректомія, терапевтичний торакоцентез [15–17]. PleurX — це система активного дренажу плевральної порожнини, яка складається із постійного катетера, що має спеціальний клапан для запобігання зворотному току рідини та повітря, поліестерної манжетки для надійної фіксації, вакуумної ємкості. Постійні плевральні катетери за ефективністю не поступаються плевродезу тальком. До недоліків плевродезу відноситься необхідність госпіталізації. Проте пацієнти зі встановленими плевральними катетерами мають значно більше ускладнень, у 30,0% випадків відзначають розвиток емпієми плеври [18]. Крім того, торакоскопія дозволяє провести біопсію плеври, що дає можливість верифікувати пухлинний процес, встановити остаточний діагноз, та, відповідно, сприяє вибору правильної схеми подальшого спеціального лікування.

Мета роботи — оцінити показники ЗВ та якість життя у пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом після використання талькового плевродезу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 2014–2017 рр. на базі торакального відділення Запорізького обласного онкологічного диспансеру проведено дослідження ефективності використання торакоскопії з тальковим плевродезом у пацієнтів з ексудативним метастатичним плевритом. У дослідженні взяли участь 92 пацієнти з пухлинним процесом IV стадії та ексудативним метастатичним плевритом: 42 (45,6%) чоловіки (середній вік — 60,7 року) та 50 (55,4%) жінок (середній вік — 59,8 року). Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні та використання їх персональних даних і біологічних матеріалів у наукових цілях. Розподіл пацієнтів за первинною локалізацією пухлини: недрібноклітинний рак леге-

ні — 66, мезотеліома плеври — 16, рак молочної залози — 10. Учасники були розподілені на дві групи, рандомізовані за статтю, віком, пухлинною нозологією, характером оперативного втручання. Дослідну групу становили 52 (56,5%) пацієнти, яким було проведено торакоскопію з виконанням плевродезу і подальшою хіміотерапією (ХТ): паклітаксел (1-й день) 175 мг/м² поверхні тіла + карбоплатин АУС 6 (1-й день) з періодичністю в 21 день при аденокарциномі легені; цисплатин (1-й день) 75 мг/м² + гемцитабін (1-, 8-й день) 1000 мг/м² кожен 21-й день при плоскоклітинному раку легені та мезотеліомі плеври; доксорубіцин (1-й день) 60 мг/м² + циклофосамід 600 мг/м² (1-й день) кожен 21-й день при злоякісному новоутворенні молочної залози. Плевродез виконували шляхом розпилення стерильного тальку по висцеральній плеврі. Контрольну групу становили 40 (43,5%) пацієнтів, які отримували ХТ за описаними схемами без виконання плевродезу. Загальний стан пацієнтів оцінювали за допомогою шкали ВООЗ — ECOG, призначеної для визначення працездатності хворих онкологічного профілю за ступенями від 0 до 4, де 0 — хворий зберігає повну активність; 4 — не може виконувати самообслуговування. Для оцінки якості життя застосовували анкету Європейської організації дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30) та її спеціалізований модуль EORTC QLQ-LC13. Анкета EORTC QLQ-C30 складається з 9 основних шкал: 5 функціональних шкал, що відображають фізичний стан, рольове, пізнавальне, емоційне, соціальне функціонування; 3 симптоматичні шкали, що включають стомлюваність, біль, нудоту і блювання; шкала загального стану здоров'я та рівня якості життя. Спеціалізований модуль для раку легені включає 13 запитань, які базуються на основних найчастіших симптомах, характерних для цієї нозології. Конфіденційне анкетування здійснювали до початку лікування та після кожних двох циклів ХТ (через 2 міс).

Для аналізу результатів, отриманих при дослідженні, використовували загальноприйняті методи біостатистики [19, 20]. Наявність відмінностей показників у разі нормального закону розподілу перевіряли за рахунок таких гіпотез: 1) про рівність середніх значень досліджуваного показника (t-критерій Стьюдента для непов'язаних вибірок); 2) про рівність середніх значень показника при парних або корельованих вибірках перед і після лікування (t-критерій Стьюдента для зв'язаних вибірок) [21]. ЗВ хворих оцінено за методом Каплана — Мейєра [19, 22]. Оцінювали період з моменту встановлення діагнозу злоякісного новоутворення до дати критичної події (не цензуровані дані) або дані з історій хвороби та амбулаторних карт про стан хворих за період спостереження від 1 до 5 років. Порівняння кривих виживаності здійснено за допомогою log-rank-тесту, статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

1-річна виживаність пацієнтів, яким проводили торакаскопію з плевродезом, становила 59,6%, МВ — 12 міс; у хворих, які не отримали плевродез, — 36,8%, МВ 9 міс (рисунок).

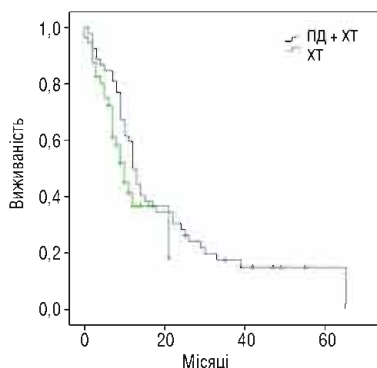


Рисунок. ЗВ пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом, яким проводили плевродез із подальшою ХТ (ПД + ХТ, дослідна група), або ХТ (контрольна група)

Пацієнти, яким виконано плевродез, отримали в середньому 7 курсів ХТ (1-ша та 2-га лінії). Пацієнти, яким не проведено плевродез, отримали в середньому 4 курси ХТ. Вивчаючи загальний стан здоров'я хворих, які отримали плевродез, за шкалою ECOG виявлено статистично значущу різницю до та після проведення операції ($p < 0,001$). У контрольній групі пацієнтів показники до проведення ХТ та після двох терапевтичних курсів практично не відрізнялися ($p = 1,112$) (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка загального стану хворих за шкалою ECOG

Дослідна група	
До торакаскопії з плевродезом	Через 2 міс після плевродезу
1,69 ± 0,61	0,71 ± 0,53
Контрольна група	
До проведення ХТ	Після двох курсів ХТ
1,52 ± 0,64	1,42 ± 0,67

При дослідженні кількості проведених плевральних пункцій у пацієнтів із плевродезом порівняно з пацієнтами, які отримували тільки ХТ, встановлено, що необхідність і, відповідно, кількість цих втручань була більшою в контрольній групі ($3,97 \pm 1,81$ проти $1,53 \pm 0,69$ у дослідній групі), що безпосередньо впливало на якість життя хворих.

Під час дослідження показники якості життя за допомогою опитувальників EORTC QLQ-C30 (функціональна шкала, шкала симптомів, статус загального здоров'я) та EORTC QLQ-LC13 встановлено статистично значиме покращення показників якості життя пацієнтів дослідної групи (табл. 2).

Якість життя хворих контрольної групи статистично значимо погіршувалася за всіма трьома шкалами опитувальника EORTC QLQ-C30 та за шкалою симптомів опитувальника EORTC QLQ-LC13 (табл. 3).

Таким чином, виконання плевродезу тальком у пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом різного генезу (злоякісні пухлини легені, мезотеліома плеври, рак молочної залози) із проведен-

ням подальшої ХТ згідно з прийнятими стандартами достовірно підвищує ефективність лікування та покращує якість життя пацієнтів. Підвищення виживаності хворих після виконання плевродезу, можливо, пов'язане з покращенням загального стану здоров'я пацієнтів та створенням умов для проведення тривалішого та адекватнішого спеціального лікування.

Таблиця 2

Показники якості життя пацієнтів дослідної групи

Шкала	До лікування	Після лікування	p
EORTC QLQ-C30			
Функціональна шкала	55,7 ± 0,7	59,6 ± 0,6	< 0,001
Шкала симптомів	18,1 ± 0,8	16,0 ± 0,6	< 0,001
Статус загального здоров'я	41,1 ± 0,9	46,3 ± 1,2	< 0,001
EORTC QLQ-LC13			
Шкала симптомів	11,2 ± 0,50	8,7 ± 0,40	< 0,001

Таблиця 3

Показники якості життя пацієнтів контрольної групи

Шкала	До лікування	Після лікування	p
EORTC QLQ-C30			
Функціональна шкала	80,9 ± 0,8	75,3 ± 0,5	< 0,001
Шкала симптомів	17,4 ± 0,6	22,3 ± 1,0	< 0,001
Статус загального здоров'я	46,6 ± 1,1	42,8 ± 1,5	< 0,001
EORTC QLQ-LC13			
Шкала симптомів	8,21 ± 0,4	15,6 ± 1,1	< 0,001

ВИСНОВКИ

1. Застосування плевродезу тальком у пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом сприяє підвищенню 1-річної виживаності на 22,8% та МВ — на 3 міс.

2. Результатом застосування плевродезу тальком у пацієнтів із метастатичним ексудативним плевритом є статистично значиме покращення показників якості життя пацієнтів (за опитувальниками EORTC QLQ-C30 та EORTC QLQ-LC13).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Baas P, Fennell D, Kerr K, Van Schil P. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): 31–9.
2. Bridevaux PO, Tschopp JM, Cardillo G, Marquette CH. Short-term safety of thoracoscopic talc pleurodesis for recurrent primary spontaneous pneumothorax: a prospective European multicentre study. *Eur Respir J* 2011; 38: 770–3.
3. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions [Electronic resource]. *Cochrane Database Systematic Review* CD002916. Mode of access: 2004 (<http://onlinelibrary.wiley.com/>), doi: 10.1002/14651858.CD002916.
4. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Systematic Rev* 2016; 5: CD010529, doi: 10.1002/14651858.CD010529.pub2.
5. Halifax RJ, Yousuf A, Jones HE, et al. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review. *BMJ Thorax* 2017; 72 (12): 1121–31, doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207967.
6. Arapis K, Caliandro R, Stern J. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions. *Surg Endoscopy* 2006; 20 (6): 919–23.
7. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999; 177: 437–40.
8. Norihito Yokoe, Eisuke Katsuda, Kenshi Kosaka, et al. Interstitial lung disease after pleurodesis for malignant pleural effusion. *International medicine* 2017; 56 (14): 1791–7.

9. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, *et al.* Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168** (3): 348–55.

10. Warangkana Keeratichananont, Apichat Kaewdech, and Suriya Keeratichananont. Efficacy and safety profile of autologous blood versus talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a randomized controlled trial. *Ther Adv Respir Dis* 2018; Jan-Dec, doi: 10.1177/1753466618816625.

11. Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM, Lee YCG. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Therapeutic Advances In Respiratory Disease* 2018; Jan-Dec; **12**, doi: 10.1177/1753466618785098.

12. Huan Xia, Xiao-Juan Wang, Qiong Zhou, *et al.* Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; **9** (1): e87060, doi: 10.1371/journal.pone.0087060.

13. Yoshihito Morimoto, Hideofumi Takei, Keisei Tachibana, *et al.* Risk factors for chest pain and fever in patients undergoing pleurodesis with OK-432. *Intern Med* 2018; **57** (12): 1697–702.

14. Alma Alihodzic-Pasalic, Veljko Maric, *et al.* Comparison of efficiency of pleurodesis between video assisted thoracoscopic surgery (VATS) and standard thoracostomy. *Acta Informatica Medica* 2018; Oct; **26** (3): 185–9.

15. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; **25**: 27–39.

16. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, *et al.* Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318** (19): 1903–12, doi: 10.1001/jama.2017.17426.

17. Steger V, Mika U, Toomes H. Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. *Ann Thoracic Surg* 2007; **83**: 1940–5.

18. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, *et al.* Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012; **307** (22): 2383–9.

19. Lapach SN, *et al.* Statisticheskye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyach s ispolzovanyem Excel. — Morion, 2001. — 408 p.

20. Lyach YuYe, *et al.* Matematicheskoye modelirovanye pri resheniyi zadach klassifikatsiyi v biomedicine. *Ukrainskyi zhurnal teleditsyny ta medychnoi telematyky* 2012; **10** (2): 69–76.

21. Sergiyenko VI, *et al.* Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyach. — M.: GEOTAR MEDITSINA, 2000. — 256 p.

22. Sergiyenko VI, *et al.* Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyach: prakticheskoye rukovodstvo. — M.: GEOTAR-Media, 2006. — 304 p.

THE EFFECTIVENESS OF TALCUM PLEURODESIS AS A METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC EXUDATIVE PLEURITIS

A.P. Kolesnik, A.I. Shevchenko, A.V. Kadzhoian, D.Y. Cherniavskiy, V.O. Kuzmenko, V.V. Mykhailov
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Summary. Talcum pleurodesis is one of the most effective methods of treating malignant pleural effusion. The main point of this technique is to create aseptic in-

flammation by chemical (talc) way, the result of which is the fusion of visceral and parietal pleura to prevent exudation of fluid into the pleural cavity. **Aim:** to assess overall survival and quality of life in patients with metastatic exudative pleurisy after performing talcum pleurodesis. **Object and methods:** the study involved 92 patients with stage IV tumor and exudative metastatic pleurisy (men — 45.6%, mean age 60.7 years; women 55.4%, mean age 59.8 years). Non-small cell lung cancer was diagnosed in 66 people, pleural mesothelioma in 16 patients, and breast cancer in 10 cases. 52 (56.5%) patients who underwent thoracoscopy with pleurodesis and subsequent chemotherapy (CH) were included in the study group. 40 (43.5%) patients who underwent chemotherapy without pleurodesis were included in the control group. Both groups of patients were statistically comparable in terms of the number of patients with a specific tumor nosology and schemes of special treatment (CH). All patients were assessed for quality of life before treatment and after every two cycles of chemotherapy with the help of the EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 questionnaires, and an assessment of the patient's general condition using the ECOG scale. **Results:** 1-year survival in patients undergoing thoracoscopy with pleurodesis was 59.6%, the median survival (MS) was 12 months, and in patients without pleurodesis — 36.8% (MS 9 months, $p < 0,05$). Patients who underwent pleurodesis received an average of 7 courses of CT (the first and second lines of CH). Patients who did not undergo pleurodesis received an average of 4 courses of CH. Quality of life analysis using the ECOG scale, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 (assessment of fatigue, shortness of breath, cough, chest pain, and other symptoms) found that a statistically significant quality of life was better in the group of patients who underwent thoracoscopy with further pleurodesis prior to CH ($p < 0.05$). **Conclusions:** the use of talc pleurodesis in patients with metastatic exudative pleuritis contributes to an increase in 1-year patient survival by 22.8% and a MS for 3 months. The result of the use of talc pleurodesis in patients with metastatic exudative pleurisy is a statistically significant improvement in patients' quality of life (according to the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13).

Key Words: metastatic exudative pleuritis, thoracoscopy, pleurodesis, talcum, chemotherapy, survival, quality of life.

Адреса для листування:

Чернявський Д.Є.

69104, Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

Запорізький державний

медичний університет

E-mail: cherdmytro4ed@gmail.com

Одержано: 28.02.2019