

В.Д. Захаричев^{1,2},
П.І. Гордійчук¹,
Б.О. Борисюк^{1,2}

¹ Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика,

² Державне некомерційне
підприємство “Національний
інститут раку”, Київ, Україна

Ключові слова: первинні
пухлини середостіння
та грудної стінки, комплексне
лікування, регіонарна
внутрішньоартеріальна
неоад'ювантна хіміотерапія.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.197>

АЛГОРИТМИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН СЕРЕДОСТІННЯ ТА ГРУДНОЇ СТІНКИ

Первинні пухлини середостіння та грудної стінки становлять неоднорідну за морфологічною структурою групу уражень, які об'єднані однією анатомічною локалізацією. Враховуючи близькість цих пухлин до життєво важливих структур, їх лікування часто є складним завданням. Хоча хірургічне втручання залишається основним методом лікування більшості пухлин середостіння та грудної стінки, у багатьох випадках потрібен мультидисциплінарний підхід. **Мета:** навести порівняльну характеристику безпосередніх та віддалених результатів застосування різних методів лікування хворих зі злоякісними пухлинами середостіння та грудної стінки. **Об'єкт і методи:** проаналізовано результати хірургічного, комбінованого та комплексного лікування 1375 хворих на первинні злоякісні пухлини середостіння та 98 хворих на злоякісні пухлини грудної стінки. В неоад'ювантному режимі використовували наступні методи лікування: променеву, термопроменеву, хіміопроменеву терапію, у частини хворих — регіонарну внутрішньоартеріальну неоад'ювантну хіміотерапію (РВАНХТ). **Результати:** показано, що застосування неоад'ювантної терапії дозволяє значно підвищити частоту радикального хірургічного лікування. Після РВАНХТ частота виникнення метастазів у пацієнтів була найменшою. В порівнянні з такою після використання термопроменевої терапії різниця була статистично значущою ($p < 0,001$), а у порівнянні із застосуванням хіміопроменевої терапії не мала статистичної ваги ($p > 0,05$). Показники 3- та 5-річної виживаності після проведення РВАНХТ були достовірно кращими ($p < 0,05$) при порівнянні з підгрупою термопроменевої терапії. **Висновки:** вибір методу лікування хворих на злоякісні пухлини середостіння та грудної стінки повинен базуватися на індивідуальному підході з обов'язковим застосуванням неоад'ювантної терапії. При локалізації злоякісної пухлини в передньому середостінні, передній і бічній стінці грудної клітки (в зоні кровообігу а. thoracica interna) РВАНХТ є перспективним варіантом неоад'ювантної терапії.

До внутрішньогрудних новоутворень, крім раку легені, відносяться численні за морфологічною структурою пухлини середостіння, грудної стінки, плеври, які мають доброякісний або злоякісний варіант росту. Доброякісні пухлини внутрішньогрудної локалізації підлягають хірургічному лікуванню на ранніх стадіях їх розвитку, оскільки окремі морфологічні форми мають високий ризик малігнізації [1, 2]. На теперішній час є актуальною проблема необхідності перегляду традиційного підходу, що склався відносно лікування при злоякісних варіантах цієї патології, в якому основним методом лікування прийнято вважати хірургічну операцію. Спроби хірургічного видалення поширених злоякісних пухлин середостіння (ЗПС) або злоякісних пухлин грудної стінки (ЗПГС), що мають інфільтративний ріст, в багатьох випадках закінчуються паліативними або пробними опе-

раціями, а післяопераційна променева терапія чи хіміотерапія не завжди забезпечують радикальне виліковування пацієнтів. Тому такий підхід не може бути визнаний адекватним. Це твердження підкріплюється низькими показниками виживаності хворих, високою частотою рецидивів і метастазування пухлин [2, 3].

Морфологічний поліморфізм за ембріогенезом тканин цієї анатомічної ділянки при схожості клінічних проявів та рентгенологічної семіотики новоутворень середостіння та грудної стінки потребує розробки алгоритмів диференціальної діагностики та лікування. Порівняльний аналіз безрецидивного виживання хворих, які отримували різні методи лікування, засвідчує, що найкращі результати отримано після комбінованого та комплексного лікування з передопераційною інтенсивною променевою терапією або внутрішньо-

артеріальною регіонарною хіміотерапією з наступним хірургічним видаленням пухлинної маси, що залишилися [1, 2, 4].

Мета дослідження: навести порівняльну характеристику безпосередніх та віддалених результатів застосування різних методів лікування хворих зі злоякісними пухлинами середостіння та грудної стінки.

ОБ’ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз результатів хірургічного, комбінованого та комплексного лікування 1375 хворих з первинними ЗПС та 98 хворих із ЗПГС, які були проліковані у відділенні пухлин грудної порожнини Національного інституту раку МОЗ України. Авторами були дотримані усі необхідні етичні стандарти відповідно до вимог міжнародних правил у рамках Гельсінської декларації 2008 р. Характеристика первинних ЗПС за походженням та морфологічною структурою представлена в табл. 1, розподіл ЗПГС за морфологічною структурою представлено на рис. 1.

Вибір варіанту лікування залежав від розповсюдженості ЗПС і ЗПГС. Хірургічне лікування, як самостійний метод використовували тільки на ранніх стадіях розвитку, до початку інвазійного росту. У всіх інших випадках використовували комплексне або комбіноване лікування.

В неоад’ювантному режимі використовували променеви терапію, термопроменеви терапію, хіміо- або хіміопроменеве лікування, що дозволяло досягти регресії пухлини, обмежити інвазію в оточуючі структури та перевести нерезектабельний процес в резектабельний.

Для підвищення протипухлинного ефекту цитостатиків, отримання максимальної регресії пухлини та її девіталізації зі зменшенням загальних доз протипухлинних препаратів та, відповідно, зменшення токсичності нами було застосовано регіонарну внутрішньоартеріальну неоад’ювантну хіміотерапію (РВАНХТ). Обґрунтуванням було те, що через внутрішню грудну артерію (*a. thoracica interna*) відбувається кровопостачання жирової клітковини переднього середостіння із лімфатичними вузлами, тимусом, а також передньої поверхні перикарда, трахеї та головних бронхів, передньої та бокової грудної стінки. Катетеризацію внутрішньої грудної артерії виконували під загальним знеболюванням. На стороні ураження виділяли і мобілізували реберно-діафрагмальну гілку, яка проходить по нижньому краю реберної дуги. Катетер для епідуральної анестезії розміром 0,2 мм вводили ретроградно по основному стовбуру внутрішньої грудної артерії до рівня хряща першого ребра. Довжину внутрішньосудинної частини катетера для кожного пацієнта вираховували інди-

Таблиця 1

Розподіл первинних ЗПС за походженням та морфологічною структурою

Тип пухлини	Число пацієнтів, n (%) (n = 1375)	Стать, n (%)	
		Чоловіча (n = 644)	Жіноча (n = 731)
Тимоми	913 (66,4)	390 (42,71)	523 (57,29)
Герміногенні пухлини	91 (6,6)	69 (75,82)	22 (24,18)
Нейрогенні пухлини	147 (10,8)	70 (47,62)	77 (52,38)
Лімфоми	134 (9,7)	59 (44,03)	75 (55,97)
Мезенхімальні злоякісні пухлини	55 (4,0)	35 (63,64)	20 (36,36)
Некласифіковані злоякісні пухлини	35 (2,5)	21(60,0)	14 (40,0)

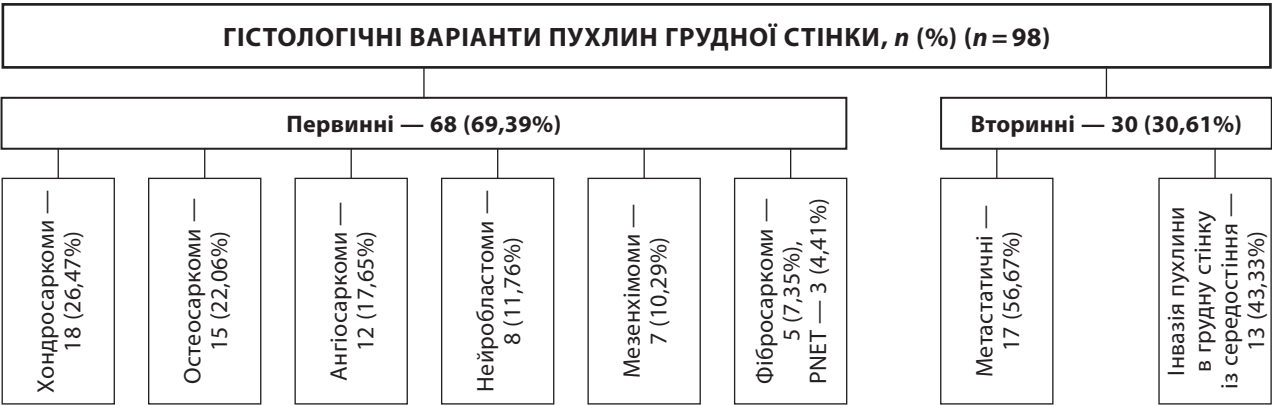


Рис. 1. Розподіл ЗПГС за морфологічною структурою

відуально при плануванні хірургічного втручання, вимірюючи відстань від нижнього краю реберної дуги до рівня нижнього краю ключиці, паралельно грудині.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

РВАНХТ при злоякісних тимоммах проведена у 225 хворих за схемою ADOC (адріаміцин, цисплатин, вінкрестин, циклофосфан) із 75% дозуванням від стандартної дози медикаментів з метою профілактики місцевих реакцій. Було здійснено два цикли введення препаратів в стандартному режимі (по 6–8 год., 4 дні); перерва між циклами 2–3 тиж. Якщо при обстеженні було виявлено регресію пухлини більш, як на 50%, через 3 тиж. виконували хірургічне видалення пухлини. У випадку, коли регресія пухлини менше 50%, призначали третій курс поліхіміотерапії або курс променевої терапії з наступним видаленням пухлини через 3 тиж. Променеву терапію виконували щоденними сеансами в режимі класичного фракціонування одноразовою дозою 2 Гр, СОД до 50 Гр. Після проведення одного циклу РВАНХТ у 111 пацієнтів часткова регресія тимомми (зменшення розмірів пухлини >30%) зареєстрована у 62 (55,85%), а у 114 пацієнтів із низько диференційованою тимоммою — у 42 (38%), що було статистично значимим ($p < 0,05$). Після другого циклу РВАНХТ регресію пухлини отримано у 81 (73,2%) та у 69 (62,1%) пацієнтів відповідно ($p < 0,05$). Об'єм життєздатної пухлинної тканини становив від 0 до 6% (в середньому — 2,7%), при низькодиференційованій тимоммі — від 2 до 12% (в середньому — 10,2%). На представленій рентгенограмі органів грудної порожнини продемонстровано повну регресію пухлини після проведення РВАНХТ (рис. 2).

Тип хірургічного лікування, виконаного у хворих на інвазивну тимому, залежав від проведення або не проведення неoad'ювантної терапії. Ефективність впливу варіантів неoad'ювантної терапії, виходячи з даних про регресію пухлини та тип виконаного хірургічного лікування, проілюстровано в табл. 2.

Представлені результати засвідчують, що без проведення неoad'ювантної терапії радикальне хі-

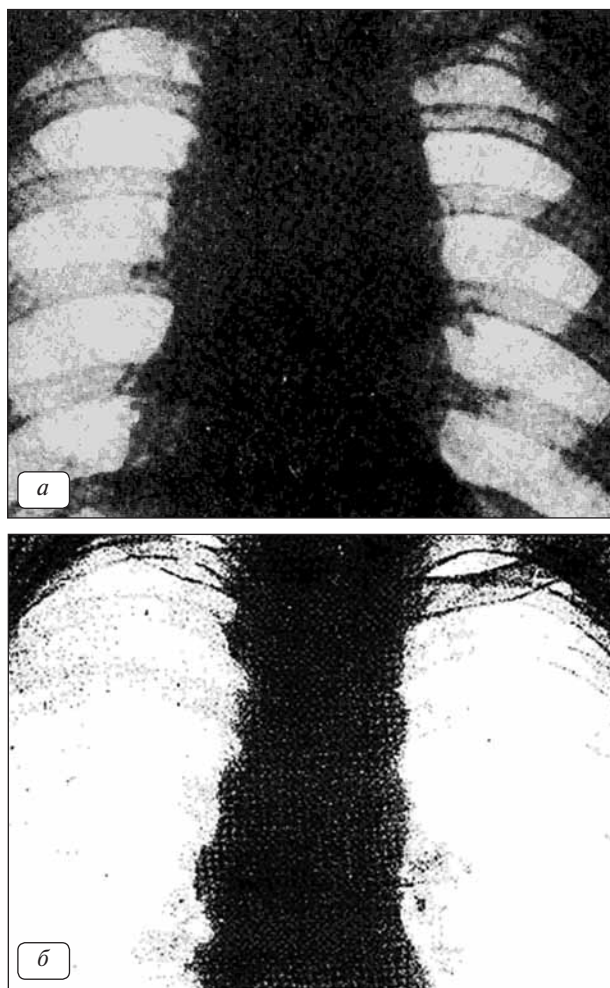


Рис. 2. Регрес злоякісної тимомми після проведення РВАНХТ (а — до лікування; б — після лікування за схемою ADOC (адріаміцин, цисплатин, вінкрестин, циклофосфан) із 75% дозуванням від стандартної дози медикаментів

рургічне лікування виконано у менш ніж половини хворих. Після неoad'ювантної терапії, незважаючи на варіант її проведення, радикальне хірургічне втручання було можливо виконати у 76–91% пацієнтів ($p < 0,05$). Частота регресії пухлин після РВАНХТ була вищою у порівнянні з іншими варіантами неoad'ювантної терапії. У порівнянні з променевою терапією ця різниця визначалась,

Таблиця 2

Частота регресії інвазивної тимомми та тип хірургічного лікування в залежності від варіанту проведеної неoad'ювантної терапії

Неoad'ювантна терапія, n	Регресія пухлини, n (%)	Тип хірургічного лікування, n (%)		
		радикальне	паліативне	діагностичне
Не проводилась (n = 543)	0	261 (48,07)	211 (38,86)	71 (13,07)
Променева терапія (n = 38)	16 (42,11)	29 (76,31)	7 (18,42)	2 (5,26)
Терморадіотерапія (n = 49)	27 (55,1)	41 (83,67)	5 (10,21)	3 (6,12)
Хіміопроменева терапія (n = 58)	37 (63,79)	49 (84,48)	7 (12,07)	2 (3,45)
Внутрішньоартеріальна хіміотерапія (n = 225)	165 (73,33)	205 (91,11)	18 (8,0)	2 (0,89)

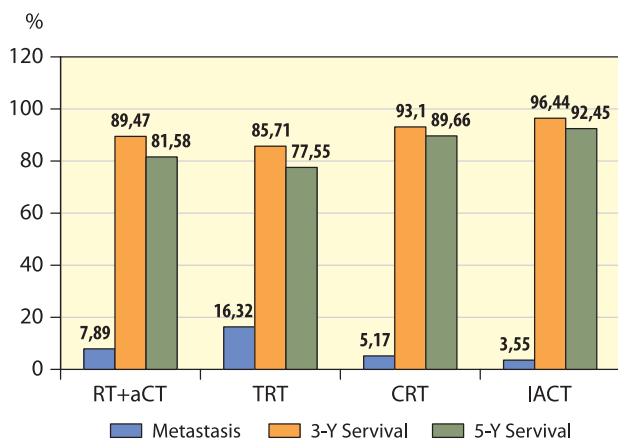


Рис. 3. Віддалені результати лікування інвазивної тими. RT+aCT — променева терапія з післяопераційною хіміотерапією; TRT — терморадіотерапія; CRT — хіміопроменева терапія; IACT — внутрішньоартеріальна хіміотерапія

як статистично значима ($p < 0,05$), у порівнянні з іншими варіантами неoad'ювантного лікування не була статистично значимою.

Після чисто хірургічного лікування частота виникнення рецидивів була біля 70%. Після проведення наведених варіантів неoad'ювантної терапії спостерігали поодинокі випадки рецидивування, тому не є коректним їх порівнювати. Віддалені результати проведеного лікування представлені на рис. 3.

Представлені результати засвідчили, що після використання РВАНХТ частота виникнення метастазів була статистично достовірно меншою ($p < 0,001$) у порівнянні з аналогічним показником після використання терморадіотерапії. У порівнянні з використанням хіміопроменевої терапії не визначено статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Показники 3- та 5-річної виживаності в досліджених підгрупах пацієнтів достовірно не відрізнялись

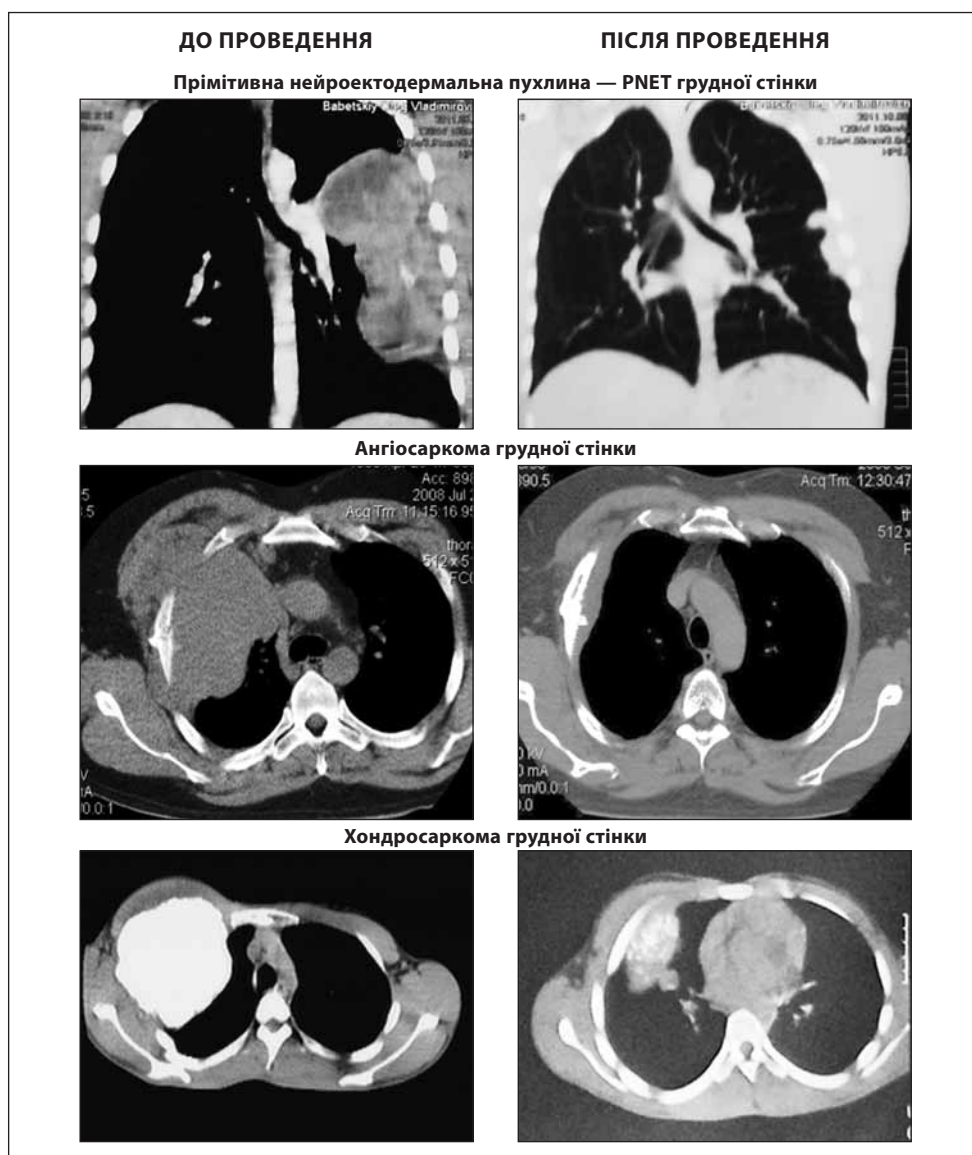


Рис. 4. Регресія різних форм ЗПГС після проведення РВАНХТ

($p > 0,05$), за винятком порівняння між групами після проведення РВАНХТ та термопроменевої терапії ($p < 0,05$).

Застосування РВАНХТ (цисплатин, вінкрис-тин, дакарбазин, циклофосфан в загальноприйня-тому дозуванні) у лікуванні нейрогенних ЗПС та ЗПГС дозволило досягти бажаного регресу ново-утворення в більшості випадків. За наявності ви-соко злоякісних пухлин (ангіосарком, лейоміосар-ком) проводили 2–3 курси РВАНХТ (цисплатин, доксорубіцин, дакарбазин, іфосфамід або таксани при ангіосаркомах). Якщо обстеження після нео-ад'ювантного лікування виявляло наявність резек-табельності, через 3 тиж. виконували хірургічне лікування. Регресію різних морфологічних форм ЗПГС після проведення РВАНХТ представлено на *рис. 4*.

Таким чином, серед ЗПС переважали епітелі-альні пухлини тимуса (тимоми, карциноми тиму-са), рідше ендокринні пухлини тимуса. Це підтвер-джує результати раніше проведених досліджень [3, 5, 6, 7], які констатували ріст агресивності даних захворювань з погіршенням прогнозу лікування. Після проведення хірургічного лікування (в т.ч. і з ад'ювантною терапією) спостерігається висока частота рецидивів, що вмотивовує персоналізова-ний підхід у переважній більшості хворих і необ-хідність у проведенні неоад'ювантної терапії. При локалізації злоякісної пухлини в передньому відді-лі середостіння, передній та бічний грудний стінці найбільш перспективним методом неоад'ювантної терапії можна вважати РВАНХТ, оскільки вона засвідчила кращу (статистично значиму) ефек-тивність у порівнянні з неоад'ювантним викорис-танням променевої або термопроменевої терапії та економічно була значно вигіднішою.

Нейрогенні пухлини переднього середостіння та пухлини грудної стінки, які знаходилися у зоні кровообігу а. thoracica interna також ефективно реагували на проведення РВАНХТ.

Біля 90% первинних ЗПГС походять із ребер чи грудини та їх хрящової тканини. За даними [7, 8] вони майже завжди є злоякісними, підлягають видаленню в межах здорових тканин, що призво-дить до великих дефектів грудної стінки та вимагає виконання пластичного закриття дефектів тка-нин, а іноді і застосування штучних імплантатів. Реконструкція великих дефектів грудної стінки може бути складною і часто потребує викорис-

тання протезів та біологічних сітчастих матеріалів [9, 10]. Тому досягнення регресії пухлин, змен-шення розповсюдження пухлинного процесу в результаті проведення РВАНХТ зменшує потребу у виконанні високотравматичних та пластичних операцій.

ВИСНОВКИ

1. Вибір методу лікування пацієнтів із ЗПС та ЗПГС повинен здійснюватися на підставі персо-налізованого підходу, з обов'язковим використан-ням неоад'ювантної терапії.

2. При локалізації злоякісної пухлини в пере-дньому середостінні, передній та бічний грудний стінці, у зоні кровообігу а. thoracica interna, пер-спективним варіантом неоад'ювантної терапії є РВАНХТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Dedkov IP, Zakharychev VD. Primary neoplasms of the mediastinum. Kyiv: Zdorov'ya, 1982. 175 p.
2. Markowiak T, Hofmann HS, Ried M. Mediastinal tumors: Diagnosis and treatment of the most common tumor enti-ties. *Chirurgie (Heidelberg)* 2023; **94** (3): 277–88. doi: 10.1007/s00104-022-01685-w.
3. Kim JY, Hofstetter WL. Tumors of the mediastinum and chest wall. *Surg Clin North Am* 2010; **90** (5): 1019–40. doi: 10.1016/j.suc.2010.06.005.
4. Tsurusaki M, Mimura F, Sugihara R, Okada M. A case of advanced thymic cancer successfully treated with neoadju-vant intra-arterial infusion chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; **30** (12): 1959–62.
5. Jilani TN, Killeen RB, Siddiqui AH. Mediastinal Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513231/>.
6. Li WW, van Boven WJ, Annema JT, et al. Management of large mediastinal masses: surgical and anesthesiological considerations. *J Thorac Dis* 2016; **8** (3): E175–84. doi: 10.21037/jtd.2016.02.55.
7. Cipriano A, Burfeind W. Management of primary soft tissue tumors of the chest wall. *J Thorac Surg Clin* 2017; **27** (2): 139–47. doi: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.007.
8. Thomas M, Shen R. Primary tumors of the osseous chest wall and their management. *Thorac Surg Clin* 2017; **27** (2): 181–93. doi: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.012.
9. David EA, Marshall MB. Review of chest wall tumors: A diagnostic, therapeutic, and reconstructive challenge. *Semin Plast Surg* 2011; **25** (1): 16–24. doi: 10.1055/s-0031-1275167.
10. Gonfiotti A, Salvicchi A, Voltolini L. Chest-wall tumors and surgical techniques: State-of-the-art and our institutional experience. *J Clin Med* 2022; **11** (19): 5516–25. doi: 10.3390/jcm11195516.

**ALGORITHMS FOR OPTIMIZING
THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS
OF THE MEDIASTINUM AND CHEST WALL**

*V.D. Zakharichev^{1,2}, P.I. Gordiychuk¹,
B.O. Borisyyuk^{1,2}*

¹ *Shupyk National University of Health Care
of Ukraine*

² *National Cancer Institute of the Ministry
of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Summary. Primary tumors of the mediastinum and chest wall constitute a heterogeneous group of lesions in terms of morphological structure, united by one anatomical localization. Given the proximity to vital structures of these tumors, their treatment is often a difficult task. Although surgery remains the primary treatment for most mediastinal and chest wall tumors, many cases require a multidisciplinary approach. **Aim:** provide a comparative description of the immediate and long-term results of various methods of treating malignant tumors of the mediastinum and chest wall. **Object and methods:** the results of surgical, combined and complex treatment of 1375 patients with primary malignant tumors of the mediastinum and 98 patients with malignant tumors of the chest wall were analyzed. Various treatment methods were used in the neoadjuvant regime: radiation therapy, thermoradiotherapy, chemoradiotherapy, intra-arterial regional chemotherapy. **Results:** the presented results proved that the

use of intra-arterial chemotherapy in neoadjuvant therapy had the lowest frequency of metastases in comparison with the frequency when using thermoradiotherapy and are statistically significant ($p < 0.001$), and compared to the use of chemoradiotherapy had no statistical significance ($p > 0,05$). The 3- and 5-year survival rates after RVANC were significantly better ($p < 0.05$) when compared with the thermoradiation therapy subgroup. **Conclusions:** the choice of treatment method for patients with malignant tumors of the mediastinum and chest wall should be based on a personalized approach, with the mandatory use of neoadjuvant therapy. When a malignant tumor is localized in the anterior mediastinum, anterior and lateral chest wall, in the blood circulation zone a. thoracica interna, a promising variant of neoadjuvant therapy is intra-arterial regional chemotherapy

Keywords: primary tumors of the mediastinum and chest wall, complex treatment, neoadjuvant intra-arterial regional chemotherapy.

Адреса для листування:

Захаричев В.Д.
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національний університет охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика
E-mail: zakharych2014@gmail.com

Одержано: 23.08.2024