

Piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostikos bei gydymo galimybės

Saulius Cicėnas, Sigitas Zaremba, Renata Jakubauskienė

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: piktybinė pleuros mezotelioma, sergamumas, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Darbo tikslas. Įvertinti piktybinės pleuros mezoteliomos etiologiją, diagnostikos bei gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai. 1992–2001 metais Lietuvoje diagnozuoti 125 pleuros mezoteliomos atvejai. Įprastinis rentgenologinis ir ultragarsinis tyrimai atlikti visiems 125 ligoniams (100 proc.), krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos skenavimas – 57 (45,6 proc.), krūtinės ląstos rentgenologinis ir kompiuterinės tomografijos skenavimas – 38 (30,4 proc.). 5 ligoniams (4,0 proc.) atliktas krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos skenavimas ir branduolinio magnetinio rezonanso tyrimai. Naudoti įvairūs chirurginiai diagnostikos metodai: 35 ligoniams (28,0 proc.) – video torakoskopija, 72 (57,6 proc.) – pleuros biopsija, 18 (14,4 proc.) – diagnostinės minitorakotomijos. Piktybinė pleuros mezotelioma visais atvejais įrodyta morfologiškai. Atliktos šios operacijos: pleuropulmonektomijos – 62 (60,1 proc.), išplėstinės pleuropulmonektomijos su perikardo ir diafragmos subtotalinėmis rezekcijomis – 10 (9,7 proc.), parietalinės pleurektomijos be plaučių ir perikardo rezekcijų – 17 (16,5 proc.), dalinės pleurektomijos su perikardo rezekcija – 4 (3,8 proc.), naviko masės sumažinimas (dalinės rezekcijos) – 10 (9,7 proc.) ligonių. Operuoti 103 ligoniai (82,4 proc.). 22 ligoniai, nustačius diagnozę, gydyti konservatyviai. Nustatyta šių pooperacinių komplikacijų: broncho fistulės – 6 (5,8 proc.) ligoniams, chilotoraksas – 5 (4,8 proc.), simpatinių ganglijų pažeidimas – 2 (1,9 proc.), hemotoraksas – 10 (9,7 proc.) ligonių. Po operacijų mirė trys ligoniai (2,91 proc.).

Rezultatai. Vidutinė gyvenimo trukmė po kompleksinio gydymo buvo 12 ± 2 mėn., vien tik po konservatyvaus gydymo – $6,0 \pm 2$ mėn. Kompleksinio gydymo grupėje per trejus metus 22 ligoniams (17,6 proc.) liga atsinaujino. Konservatyvaus gydymo grupėje nė vienas ligonis neišgyveno trejų metų.

Išvados. Kompleksinis chirurginis piktybinės pleuros mezoteliomos gydymas yra pats efektyviausias. Dauguma diagnozuotų pleuros mezoteliomos atvejų yra vėlyvos stadijos. Vidutinė gyvenimo trukmė po kompleksinio gydymo – $12,0 \pm 2$ mėn., po konservatyvaus – $6,0 \pm 2$ mėn., per trejus metus liga atsinaujino 17,6 ir 100 proc., atitinkamai.

Įvadas

Piktybinės mezoteliomos yra reti piktybiniai navikai, išaugantys iš mezotelio ląstelių, esančių serozinėse organizmo ertmėse, dažniausiai pleuroje ir pilvaplėvėje. Pleuros mezotelioma žymiai dažnesnė negu pilvaplėvės (pleuros ir pilvaplėvės mezoteliomos santykis – 10:1). Mezotelioma gali susiformuoti širdiplėvės (apie 1 proc.), kiaušidžių bei sėklidžių mezoteliniame audinyje. Antriniai pleuros navikai yra maždaug 100 kartų dažnesni už pirminius (1). Vyrai mezotelioma suserga daug dažniau negu moterys.

Sergamumo pleuros mezotelioma rodikliai Lietuvoje 1992–2001 metais tarp vyrų – 3,5 vienam milijonui (PI 95 proc. 2,5–4,4) ir moterims – 1,7 vienam milijonui gyventojų (PI 95 proc. 0,9–2,4). Lietuvoje 2000 metais susirgimai piktybine mezotelioma sudarė

vos 0,1 proc. visų naujai diagnozuotų piktybinių navikų.

Daug eksperimentinių ir epidemiologinių duomenų rodo, kad asbestas arba amfibolinis asbestas sukelia piktybinę pleuros mezoteliomą. Pagrindinės asbesto rūšys: krocidolitas (*Crocidolite*), krisotilas (*Crysotile*), amozitas (*Amosite*). Tačiau asbesto poveikis dažniausiai nėra svarbiausias piktybinės mezoteliomos rizikos faktorius. Įtakos turi ir kiti faktoriai, įskaitant radiaciją, genetinę predispoziciją ir *Simian Virus 40* (SV 40) gali kai kuriuos individus padaryti imlesnius asbesto karcinogeniškumui. (2). Įrodyta, kad asbestas yra šio naviko patogenezės rizikos faktorius. Šiuo metu pagal Tarptautinio vėžio tyrimo centro klasifikaciją asbestas priskiriamas faktoriams, kurių kancerogeniškumas žmogui įrodytas (I faktorių grupė) (3). Latentinis laikotarpis nuo ekspozicijos iki mezoteliomos simptomų

pradžios – apie 30 metų, bet pavieniais atvejais gali svyruoti nuo 10 iki 50 metų. Kadangi mezotelioma pasižymi ilgu latentiniu laikotarpiu, o dideli asbesto kiekiai į Lietuvą įvežami jau nuo XX a. 7-ojo dešimtmečio, galima tikėtis sergamumo pleuros mezotelioma padidėjimo. Maždaug nuo 30 iki 50 proc. mezoteliomos atvejų neįrodytas asbesto poveikis. Aprašytų atvejų, kai pleuros mezotelioma randasi po spindulinio gydymo (4, 5). Ligoniams, švitintiems dėl Hodžkino ligos, didesnė rizika susirgti radiacijos paveiktos srities mezotelioma. Nuo spindulinio gydymo iki mezoteliomos nustatymo praeina maždaug 15 metų (6).

Įprastų histologinių radinių daug, pradedant nuo gerai diferencijuotos papiliarinės epitelioidinės iki nediferencijuotos mezoteliomos su dauginėmis gigantinėmis ląstelėmis. Išskiriami trys pagrindiniai tipai: vyraujanti epitelioidinė, sarkomatoidinė ir bifazinė mezotelioma.

Šio darbo tikslas – įvertinti piktybinės pleuros mezoteliomos etiologiją, diagnostikos bei gydymo galimybes, taip pat sergamumą.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

1992–2001 metais Lietuvoje diagnozuoti 125 pleuros mezoteliomos atvejai. Mes naudojome neinvazinius diagnostikos metodus, išvardytus pirmoje lentelėje. Naudoti įvairūs chirurginiai diagnostikos metodai, pateikiami antroje lentelėje. Ligoniai gydyti chirurginiu būdu bei konservatyviai. Atliktos operacijos pateikiamos trečioje lentelėje.

2 lentelė. Invaziniai tyrimo metodai

Tyrimo metodas	Ligonų skaičius, proc.
Vaizdo torakoskopija	35 (28,0 proc.)
Pleuros biopsijos	72 (57,6 proc.)
Diagnostinės minitorakotomijos	18 (14,4 proc.)
Iš viso	125 (100 proc.)

Operuoti 103 ligoniniai (82,4 proc.). Pooperacinės komplikacijos pateikiamos ketvirtoje lentelėje. Po operacijų mirė trys ligoniniai (2,91 proc.). 22 ligoniniai, nustatę diagnozę, gydyti konservatyviai. Taikytas gydymas chemoterapija šiais preparatais: doksociklinu, epirubicinu, o pastaraisiais metais ir gemzaru. Radioterapijos metu suminė židininė dozė – 60 Gy.

4 lentelė. Pooperacinės komplikacijos

Komplikacija	Skaičius, proc.
Broncho fistulės	6 (5,8 proc.)
Chilotoraksas	5 (4,8 proc.)
Simpatinių ganglijų pažeidimas	2 (1,9 proc.)
Hemotoraksas	10 (9,7 proc.)
Iš viso	23 (22,3 proc.)

Rezultatai

38 ligoniams (30,4 proc.) diagnozuota epitelioidinė, 47 (37,6 proc.) – sarkomatoidinė ir 40 (32,0 proc.)

1 lentelė. Neinvaziniai tyrimo metodai

Tyrimo metodas	Ligonų skaičius, proc.
Rentgenologinis ir ultragarsinis	125 (100 proc.)
Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) skenavimas	57 (45,6 proc.)
Krūtinės ląstos rentgenologinis ir KT skenavimas	38 (30,4 proc.)
Krūtinės ląstos KT skenavimas ir branduolinis magnetinis rezonansas (BMR)	5 (4,0 proc.)

3 lentelė. Padarytos operacijos

Operacija	Skaičius, proc.
Pleuropulmonektomijos	62 (60,1 proc.)
Išplėstinės pleuropulmonektomijos su perikardo ir diafragmos subtotalinėmis rezekcijomis	10 (9,7 proc.)
Parietalinės pleurektomijos be plaučių ir perikardo rezekcijų	17 (16,5 proc.)
Dalinės pleurektomijos su perikardo rezekcija	4 (3,8 proc.)
Naviko masės sumažinimas (dalinės rezekcijos)	10 (9,7 proc.)
Iš viso	103 (100 proc.)

ligonių – dvifazė mezotelioma. Pagal ligos stadijas: I stadija – 12 (9,6 proc.) ligonių, II stadija – 29 (23,2 proc.), III stadija – 52 (41,6 proc.) ir IV nustatyta 32 (25,6 proc.) ligoniams.

Gydymo rezultatus rodo ligos atkrytis ir ligonių gyvenimo trukmė. Vidutinė gyvenimo trukmė po kompleksinio gydymo – 12 ± 2 mėn., vien po konservatyvaus gydymo – $6,0 \pm 2$ mėn. Kompleksinio gydymo grupėje per trejus metus 22 ligoniams (17,6 proc.) liga atsinaujino. Konservatyvaus gydymo grupėje nė vienas ligonis neišgyveno trejų metų.

Rezultatų aptarimas

Pagrindiniai diagnostikos metodai yra ultragarsinis ir rentgenologinis tyrimai, kompiuterinė tomografija (su (be) kontrasto), branduolinis magnetinis rezonansas (su (be) kontrasto), vaizdo torakoskopija, pleuros biopsijos ir minitorakotomija. Reikėtų pabrėžti neinvazinių tyrimų, t. y. ultragarso ir pozitronų emisijos tomografijos diagnostinę vertę. Deja, pozitronų emisijos tomografijos Lietuvoje negalima atlikti, nes nėra tokios technikos. Ultragarso krūtinės ląstos diagnostiką apsunkina kaulinės ribos (šonkauliai, stuburas, krūtinkaulis, raktikaulis) ir oras, esantis plaučiuose. Normalaus plaučio įvertinti negalima. Pleuros patologija, kurią galima įvertinti ultragarsiniu tyrimu: skystis pleuros ertmėje, pleuros sustorėjimas ir jo pobūdis (echogeniškumas, struktūra, forma ir kt.). Pažymėjus ultragarsu vietą, arba kontroliuojant ultragarsu galima punktuoti pleuros ertmės skystį arba sustorėjusias pleuros vietas morfologiniam ištyrimui. Pozitronų emisijos tomografija, remiasi gliukozės metaboliniais pokyčiais. ¹⁸FDG (2-fluoro-2-deoxy-d-glucosae) sunaudojimas piktybiniuose dariniuose žymiai didesnis negu gerybiniuose. Tuo remiantis, galima tiksliau nustatyti mezoteliomos stadiją bei išplitimą, diferencijuoti gerybinius ir piktybinius pakitimus. Tai ypač svarbu nustatant chirurginės operacijos apimtį.

Operuojant reikėtų vadovautis šiais principais:

Visiška rezekcija negarantuojama, nes visada yra mikroskopinių pokyčių operaciniuose kraštuose galimybė.

Operacija gali pagerinti lokalią ligos kontrolę, bet neturi įtakos ligos atsinaujinimui. Daugeliu radikalaus gydymo atvejų ligos atsinaujinimo pobūdis rodo, kad mezotelioma progresuoja nepaisant lokalių ligos kontrolės. E. H. Baldini ir kt. (7) rašo, kaip 54 proc. atvejų liga atsinaujina praėjus 19 mėnesių po radikalaus gydymo. Tik 35 proc. ligonių piktybinis procesas buvo

lokalus, 26 proc. – atsirado tik pilvaplovėje. V. W. Rush ir kt. (8) aprašo, kad 30 iš 37 atvejų po radikalaus lokalaus gydymo (ekstrapleurinė pneumonektomija plius radioterapija) liga atsinaujino tolimesiose vietose.

Ligos progresavimo sustabdymas, ne ligos išgydymas, yra viskas, ką galima pasiūlyti. Vidutinė gyvenimo trukmė net ir radikalaus gydymo atveju bei esant anksčiau stadijoms retai viršija dvejus metus, išskyrus kelis ligonius, išgyvenusius penkerius metus. Chirurginis būdas turi būti siūlomas kaip geriausias galimas gydymas.

Heidelbergo klinikoje gydyta 230 mezotelioma sergančių ligonių (9). Apie ekstrapleurinės pneumonektomijos tinkamumą buvo sprendžiama remiantis funkciniais kriterijais, ligonių amžiumi iki 60 metų, histologija (epitelinis tipas) ir numanoma IMIG I-II stadija. 41 ligoniui atlikta ekstrapleurinė pneumonektomija, 166 ligonių – paliatyvi pleurektomija/dekortikacija, 73 ligoniams negalima buvo taikyti chirurginio gydymo. Dviem ligoniams skirta chemoterapija prieš ekstrapleurinę pneumonektomiją. Sunkių komplikacijų (broncho bigės fistulė, pleuros empiema, ilga ventiliacija, širdies išnirimas, diafragmos tinklelio plyšimas) radosi 11 iš 41 ligonio, kuriems atlikta ekstrapleurinė pneumonektomija. Taigi komplikacijų dažnis yra panašus. Mirtingumas buvo 2/41 (5 proc.). Mūsų gydytų chirurgiškai ligonių mirtingumas – 2,91 proc. Tik atrinktiems ligoniams po operacijos taikytas spindulinis arba chemoterapinis gydymas. Po 22 mėnesių stebėjimo 30/41 ligonių po ekstrapleurinės pneumonektomijos nustatytas atkrytis. Mūsų gydytiems ligoniams atkryčio dažnis yra 5/22 (17,6 proc.). Vidutinė gyvenimo trukmė – 439 dienos palyginus su 271 diena po pleurektomijos/dekortikacijos. Dviejų metų gyvenimo trukmė po visiškos rezekcijos yra 37 proc., tačiau nežymiai skiriasi nuo gyvenimo trukmės gydant paliatyviai. Kompleksiškai gydytų ligonių gyvenimo trukmė – $12,0 \pm 2$ mėn.

Išvados

1. Kompleksinis chirurginis piktybinės pleuros mezoteliomos gydymas kol kas yra pats efektyviausias.

2. Dauguma diagnozuotų pleuros mezoteliomos atvejų yra vėlyvos ligos stadijos.

3. Vidutinė gyvenimo trukmė po kompleksinio gydymo – $12,0 \pm 2$ mėn., po konservatyvaus – $6,0 \pm 2$ mėn., o ligos atkrytis per trejus metus – 17,6 proc. ir 100 proc., atitinkamai.

Possibilities of diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma

Saulius Cicėnas, Sigitas Zaremba, Renata Jakubauskienė
Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: malignant pleural mesothelioma, incidence, diagnosis, treatment.

Summary. Objective of our work was to evaluate: incidence, ethiology, diagnostic and treatment methods of malignant pleural mesothelioma.

Material and methods. During period 1992–2001 125 cases of pleural mesothelioma were diagnosed in Lithuania. Conventional X-rays and ultrasound were used in 125 cases (100%), chest CT scans in 57 (45.6%), and chest X-rays and CT scans in 38 (30.4%) cases. In 5 cases (4.0%) we performed chest CT scans and MRI. Various surgical diagnostic methods were used: videothoracoscopy in 35 (28.0%) cases, pleural biopsies 72 (57.6%) cases, diagnostic “mini” thoracotomies – 18 (14.4%) cases. Malignant pleural mesothelioma in all cases was proved morphologically. These operations were performed: pleuropulmonectomies – 62 (60.1%), extended pleuropulmonectomies with resections of pericardium and subtotal diaphragm – 10 (9.7%), parietal pleurectomies without resection of lung and pericardium – 17 (16.5%), partial pleurectomies with resection of pericardium – 4 (3.8%), debulking of tumor (partial resections) – 10 (9.7%). Totally 103 patients were operated (82.4%). Twenty two patients were treated conservatively when diagnosis was confirmed. There were such main postoperative complications: fistulas of bronchial stump – 6 cases (5.8%), chylothorax – 5 cases (4.8%), injury of sympatic ganglion – 2 cases (1.9%), and hemothorax – 10 cases (9.7%); 3 patients (2.91%) died after operation.

Results. Mean survival time after combined treatment was 12 ± 2 months. After conservative treatment alone – 6.0 ± 2 months. In combined treatment group 22 patients (17.6%) had recurrence of disease during 3 years. In conservative treatment group no one survived 3 years.

Conclusions. Combined surgical treatment of malignant pleural mesothelioma is still the most effective. Most of diagnosed cases were found in delayed stage. Mean survival time after combined treatment is 12.0 ± 2 months, after conservative – 6.0 ± 2 months, and recurrence of the disease during 3 years – 17.6% and 100% respectively.

Correspondence to S. Cicėnas, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 2021 Vilnius, Lithuania
E-mail: cicenas@loc.lt

Literatūra

1. Huzly A. Parietale Pleurektomie bei der sekundären Pleurakarzinose. *Z Herz-Thorax-Gefaschir* 1989;3:80-3.
2. Cancer: principles and practice of oncology (editorial). 6th ed. Philadelphia: Lippincot Wiliams & Wilkins; 2001.
3. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. 1987;106 Suppl 7:1-42.
4. Antman KH, Corson JM, Li FP, et al. Malignant mesothelioma following radiation exposure. *J Clin Oncol* 1983;1:695.
5. Hofmann J, Mintzer D, Warhol MJ. Malignant mesothelioma following radiation therapy. *Am J Med* 1994;97:379.
6. Weissman LB, Corson JM, Neugut AI, Antman KH. Malignant mesothelioma following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2098.
7. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997;63:334-8.
8. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:788-95.
9. Dienemann H. Malignant mesothelioma – Heidelberg strategies. 2nd ed. Heidelberg Thoracic Oncology Symposium: Diagnosis and Treatment of Pleural Mesothelioma: Current Strategies and Future Concepts; 2002 May 10-11; Heidelberg, Germany. Thoraxklinik-Heidelberg GmbH; 2002.

Straipsnis gautas 2003 08 27, priimtas 2003 11 06

Received 27 August 2003, accepted 6 November 2003