

Chirurginis pleuros piktybinės mezoteliomos gydymas

Surgery for malignant pleural mesothelioma

Saulius Cicėnas, Pranas Naujokaitis, Dainius Piščikas, Arnoldas Krasauskas, Renatas Aškinis

Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyrius, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius

El. paštas: cicenas@loc.lt

Institute of Oncology, Vilnius University, Department of Thoracic Surgery and Oncology, Santariškių str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

E-mail: cicenas@loc.lt

Tikslas

Išanalizuoti ir įvertinti piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostikos ir chirurginio gydymo metodus, pateikti operuotų ligonių gydymo rezultatus.

Ligoniai ir metodai

Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyriuje 1992–2005 m. buvo gydomi 138 ligoniai, kuriems morfologiškai patvirtinta piktybinės pleuros mezoteliomos (PPM) diagnozė: 113 (81,9%) ligonių buvo operuoti, 25 (18,1%) ligoniams atliktas konservatyvusis gydymas (radioterapija ir chemoterapija). Prieš operaciją buvo taikomi neinvaziniai PPM tyrimo metodai: rentgeninis tyrimas – 138 (100%) ligoniams, krūtinės ląstos KT – 62 (44,9%), krūtinės rentgeninis tyrimas ir KT – 56 (40,5%), krūtinės ląstos KT ir BMR – 10 (7,2%) ir krūtinės ultragarsinis – 10 (7,2%) bei invaziniai tyrimo metodai: vaizdo torakoskopija – 45 (32,6%), pleuros biopsija – 82 (59,4%), diagnostinė minitorakotomija – 11 (7,9%) ligonių. Nustatyta ligos stadija: I stadija – 17 (12,3%), II stadija – 35 (25,3%), III – 60 (43,4%), IV stadija – 26 (18,8%) ligoniams. Po operacijos 53 (46,9%) ligoniams buvo taikomas papildomas konservatyvusis (chemoterapinis/radioterapinis) gydymas.

Rezultatai

Atliktos operacijos: pleuropulmonektomija – 68 (60,1%) ligoniams, išplėstinė pleuropulmonektomija su perikardo ir diafragmos rezekcija – 12 (10,6%), parietalinė pleurektomija – 12 (10,6%), dalinė pleurektomija su perikardo rezekcija – 11 (9,7%), naviko masės sumažinimas (dalinė rezekcija) – 10 (8,8%). Morfologiškai patvirtinta piktybinės pleuros mezoteliomos diagnozė: epitelinė – 48 (35,7%), sarkomatozinė – 53 (38,4%) ir dvifazė – 37 (26,8%). Po operacijos buvo komplikacijų: broncho fistulė – 6 (5,3%) ligoniams, chilotoraksas – 7 (6,1%), simpatinių ganglijų pažeidimas – 2 (1,7%), hemotoraksas – 11 (9,7%). Po operacijos mirė 4 (3,5%) ligoniai. Apie gydymo rezultatus spręsta iš ligos atkryčio ir gyvenimo trukmės. Vidutinė 3 metų gyvenimo trukmė po chirurginio gydymo buvo $12,0 \pm 2$ mėn., po konservatyvaus gydymo – $6,0 \pm 2$ mėn. Liga atsinaujino per 3 metus nuo 9,7% iki 17,6% chirurginės grupės ligonių, o konservatyvaus gydymo grupėje 3 metų neišgyveno nė vienas ligonis.

Išvados

Chirurginis pleuros mezoteliomos gydymas yra pakankamai veiksmingas. Nepaisant rezekcijų neradikalumo pooperacinė radio-terapija ir chemoterapija pailgina ligonių gyvenimo trukmę bei atitolina ligos atsinaujinimą. Bendras pooperacinių komplikacijų skaičius nustatytas 26 (23%) ligoniams, po operacijos mirė 4 (3,5%) ligoniai. Vidutinė 3 metų gyvenimo trukmė chirurginio sudėtinio gydymo grupės ligonių buvo $12,0 \pm 2$ mėn., tik konservatyvaus gydymo grupės – $6,0 \pm 2$ mėn., o liga atsinaujino atitinkamai 19,7% ir 93% ligonių.

Pagrindiniai žodžiai: piktybinė pleuros mezotelioma, diagnostika, chirurginis ir sudėtinis gydymas

Objective

To evaluate the efficacy of diagnostic measures and surgery for malignant pleural mesothelioma (MPM) and to analyse the results of treatment.

Patients and methods

In 1992–2005, 138 patients (pts) underwent treatment for morphologically proved malignant pleural mesothelioma at Department of Thoracic Surgery and Oncology, Institute of Oncology, Vilnius University. 113 pts (81.9%) were operated on, 25 pts (18.1%) underwent conservative treatment (radiation / chemotherapy). Before operation, noninvasive diagnostic procedures were used: X-ray films 138 pts (100%), X-ray films and chest CT 56 pts (40.5%), chest CT 62 pts (44.9%), chest CT/MRI 10 pts (7.2%) and chest ultrasound 10 pts (7.2%). Invasive diagnostic procedures: VATS – 45 pts (32.6%), pleural biopsy 82 pts (59.4%), diagnostic (mini)thoracotomy 11 pts (7.9%). Stage of the disease: I – 17 pts (12.3%), II – 35 pts (25.3%), III – 60 pts (43.4%) and IV – 26 pts (18.8%). 53 pts after surgery were treated using radiation / chemotherapy.

Results

Operation for MPM: pleuropulmonectomy – 68 pts (60.1%), extended pleuropulmonectomy with pericardium and diafragma resection – 12 (10.6%), parietal pleurectomy – 12 (10.6%), partial pleurectomy with pericardial resection – 11 pts (9.7%), debulking – 10 pts (8.8%). Morphology found: epithelioid – 48 pts (35.7%), sarcomatous – 53 pts (38.4%) and biphasic – 37 pts (26.8%). Postoperative complications: bronchial fistulas – 6 pts (5.3%), chylothorax – 7 pts (6.1%), hemothorax – 11 pts (9.7%) and sympatric ganglion injury – 2 pts (1.7%). Four pts (3.5%) died after surgery. Three-year median survival after surgery was 12.0 ± 2 mo, and after conservative treatment 6.0 ± 2 mo. Recurrence of the disease in the surgical group ranged within 9.7–17.6%; in the conservative group not a one patient survived three years.

Conclusions

Surgery for MPM is a confident, radical and sufficient method of treatment. Nonradical resections and postoperative chemoradiation prolong disease-free and overall survival. Postoperative complications was in 26 pts (23%), 4 pts (3.5%) died. Three-year median survival after surgery was 12.0 ± 2 mo and after conservative treatment 6.0 ± 2 mo. Recurrence of the disease in the surgical group ranged within 9.7–17.6% and in the conservative group reached 93%.

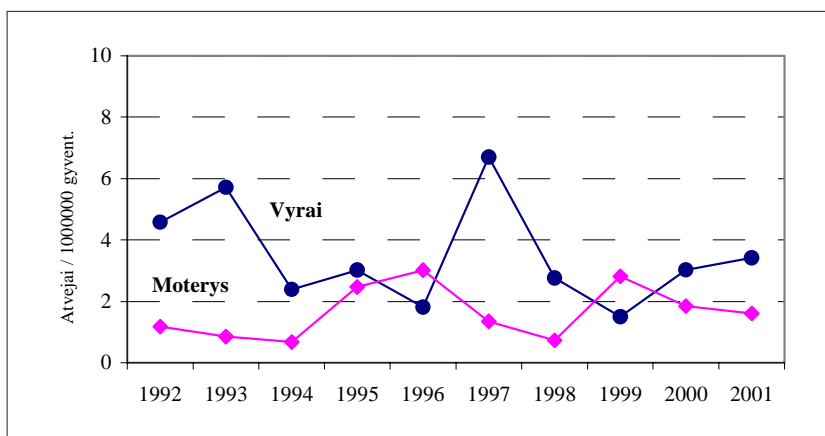
Key words: malignant pleural mesothelioma, diagnosis, surgical and combined treatment

Įvadas

Piktybinė pleuros mezotelioma (PPM) yra reta onkologinė liga, diagnozuojama Lietuvos gyventojams. Paprastai piktybinė pleuros mezotelioma auga iš mezotelio ląstelių, esančių serozinėse ertmėse, dažniausiai pleuroje ir pilvaplėvėje. Pleuros mezotelioma gerokai dažnesnė nei pilvaplėvės (santykis 10 : 1). Taip pat mezotelioma gali susiformuoti širdiplėvėje (1%) ir kiaušidžių bei sėklidžių mezoteliniame audinyje. Lietuvoje nuo 1980 iki 1997 metų užregistruota 150 piktybinės pleuros mezoteliomos atvejų (84 vyrai ir 66 moterys). 1997 m. ši liga diagno-

zuota 3,4 iš milijono gyventojų. 1992–2005 m. Lietuvoje buvo diagnozuoti 138 morfologiškai patvirtinti piktybinės pleuros mezoteliomos atvejai. Sergamumas šia liga skaičiuojamas vienam milijonui gyventojų ir 2000 m. Lietuvoje sergamumo rodikliai buvo: vyrų – 3,5 iš 1 000 000, moterų – 1,7 iš 1 000 000 gyventojų. Tai sudarė apie 0,1% visų naujai diagnozuotų piktybinių navikų [1]. Sergamumas pleuros mezotelioma 1993–2001 m. Lietuvoje pavaizduotas 1 pav.

Pirmaisiais tyrimo laikotarpio metais vyrų sergamumas buvo didesnis negu moterų. Vėlesniais metais vyrų ir moterų sergamumo rodikliai susilygino. Per pastaruosius



1 pav. Sergamumo pleuros mezotelioma pokyčiai Lietuvoje 1993–2001 m.

sius 10 metų (1995–2005 m.) mezotelioma užregistruota 30-yje iš 44-ių Lietuvos rajonų ir 7-iuose Lietuvos miestuose iš 11-os. Žemėlapyje pateikiamas abiejų lyčių gyventojų sergamumo mezotelioma reliatyvios rizikos rodiklis Lietuvos miestuose ir rajonuose (2 pav.).

Maži sergamumo rodikliai galbūt yra dėl to, kad Lietuvoje buvo vartojamas tik baltasis asbestas, kuris, manoma, yra mažiau kancerogeniškas, palyginti su Vakarų Europos šalyse vartotu asbestu (amfibolai, krokidolitai ir amozitai) [2]. Būtent su amfibolų naudojimu gali būti susijęs sergamumo mezotelioma didėjimas Europoje [3]. Mezotelioma gali atsirasti ne tik dėl kontakto su asbestu, bet taip pat po spindulinio gydymo, esant DNR (SV40) virusui, genetinėms pažaidoms, naviko slopinimo genams. Latentinis laikotarpis iki mezoteliomos simptomų atsiradimo pradžios svyruoja nuo 10 iki 50 metų [4, 5].

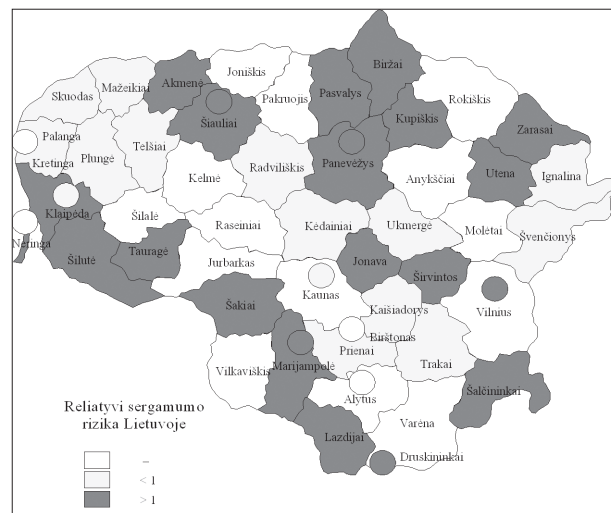
Šiame straipsnyje nagrinėjami piktybinės pleuros mezoteliomos chirurginio gydymo ir diagnostikos rezultatai, pooperacinės komplikacijos ir gydytų ligonių gyvenimo trukmė.

Ligoniai ir metodai

Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyriuje 1992–2005 m. buvo gydomi 138 ligoniai, kuriems morfologiškai patvirtinta pleuros mezoteliomos diagnozė: 113 (81,9%) ligonių buvo operuoti, 25 (18,1%) ligoniams taikytas konservatyvus gydymas (radioterapija ir chemoterapija). Prieš operaciją buvo atliekami neinvaziniai (1 lentelė) ir invaziniai (2 lentelė) tyrimai.

Ligoniai pagal ligos stadijas pavaizduoti 3 lentelėje.

Po operacijų 53 (46,9%) ligoniams buvo taikomas pa-



2 pav. Reliatyvi sergamumo mezotelioma rizika Lietuvoje 1992–2001 m. (balta spalva pavaizduotuose rajonuose mezoteliomos piktybinių navikų neužregistruota)

pildomas konservatyvus (chemoterapinis / radioterapinis) gydymas.

Rezultatai

Atlikus 113 operacijų dėl piktybinės pleuros mezoteliomos, morfologiškai patvirtinta piktybinės pleuros mezoteliomos diagnozė: epitelinė – 48 (35,7%) ligoniams, sarkomatinė – 53 (38,4%) ir dvifazė – 37 (26,8%). Atliktos operacijos pavaizduotos 4 lentelėje.

Po operacijos pasireiškė komplikacijų (5 lentelė).

Po operacijos mirė 4 (3,5%) ligoniai. Gydymo rezultatus rodė ligos atkrytis ir gyvenimo trukmė. Vidutinė

1 lentelė. Neinvaziniai PPM tyrimo metodai

| Tyrimo metodas | Ligonų skaičius, proc. |
|------------------------------------|------------------------|
| Rentgeninis tyrimas | 138 (100%) |
| Krūtinės ląstos KT | 62 (44,9%) |
| Krūtinės rentgeninis tyrimas ir KT | 56 (40,5%) |
| Krūtinės ląstos KT ir BMR | 10 (7,2%) |
| Ultragarinis tyrimas | 10 (7,2%) |

2 lentelė. Invaziniai PPM tyrimo metodai

| Tyrimo metodas | Ligonų skaičius, proc. |
|----------------------------|------------------------|
| Vaizdo torakoskopija | 45 (32,6%) |
| Pleuros biopsija | 82 (59,4%) |
| Diagnostinė mitorakotomija | 11 (7,9%) |
| Iš viso | 138 (100%) |

3 lentelė. Ligonai pagal ligos stadijas

| Ligos stadija | Ligonų skaičius, proc. |
|---------------|------------------------|
| I stadija | 17 (12,3%) |
| II stadija | 35 (25,3%) |
| III stadija | 60 (43,4%) |
| IV stadija | 26 (18,8%) |
| Iš viso | 138 (100%) |

4 lentelė. Atliktos operacijos dėl PPM

| Operacija | Ligonų skaičius, proc. |
|---|------------------------|
| Pleuropulmonektomija | 68 (60,1%) |
| Išplėstinė pleuropulmonektomija rezekuojuant perikardą ir diafragmą | 12 (10,6%) |
| Parietalinė pleurektomija | 12 (10,6%) |
| Dalinė pleurektomija rezekuojuant perikardą | 11 (9,7%) |
| Naviko masės sumažinimas (dalinė rezekcija) | 10 (8,8%) |
| Iš viso | 113 (100%) |

5 lentelė. Komplikacijos po operacijų dėl PPM

| Komplikacijos | Ligonų skaičius, proc. |
|--------------------------------|------------------------|
| Broncho fistulė | 6 (5,3%) |
| Chilotoraksas | 7 (6,1%) |
| Simpatinių ganglijų pažeidimas | 2 (1,7%) |
| Hemotoraksas | 11 (9,7%) |
| Iš viso | 26 (23,0%) |

gyvenimo trukmė po chirurginio gydymo buvo $12,0 \pm 2$ mėn., po konservatyvaus – $6,0 \pm 2$ mėn. Liga atsinaujino per 3 metus nuo 9,7% iki 17,6% chirurginės grupės ligonių, o konservatyvaus gydymo grupėje 3 metų neišgyveno nė vienas ligonis.

Diskusija

Mūsų duomenimis, pagrindiniai neinvaziniai PPM diagnostikos metodai buvo rentgeninis tyrimas, kuris buvo atliktas visiems 138 ligoniams, bei krūtinės ląstos KT, daryta 62 (44,9%) ligoniams. Pažymėtina, kad buvo naudojamas vienas iš naujų, pigių ir efektyvių PPM diagnostikos metodų – ultragarinis pleuros tyrimas – 10 (7,2%) ligonių. Iš invazinių tyrimo metodų pagrindinis dėmesys buvo skiriamas pleuros biopsijai naudojant „trucut“ adatą – 82 (59,4%) ligoniams. Be abejo, vienas iš naujesnių ir pažangesnių diagnostikos metodų – vaizdo torakoskopija (VATS), ji buvo atlikta 45 (32,6%) ligoniams. Šiuo tyrimu diagnozė buvo patvirtinta morfologiškai. Palyginti su *E. M. Marom, J. J. Erasmus, H. I. Pass* ir kt. (2002) duomenimis, rentgeninis tyrimas yra labai reikšmingas nustatant PPM diagnozę [6]. Be abejo, krūtinės KT yra tikslesnis PPM diagnostikos metodas, ypač reikšmingas įvertinant gydymo sėkmę [7–9]. Šis metodas parodo išplitimą į tarpuplaučio limfmazgius 76% ligonių [10]. Pleuros sustorėjimas krūtinės KT būdu nustatomas 70%, o diafragmos sustorėjimas – 84% ligonių [10, 11]. Taip pat 63% ligonių rastas sumažėjęs pažeistos krūtinės ertmės tūris [10]. Atliekant VATS torakoskopijas, *C. Boutin* ir *F. Rey* duomenimis, mezoteliominiai mazgai nustatomi 78% ligonių. Jų vaizdas yra specifinis ir primena „vynuogės kekę“ pleuroje [12]. Atlikus 113 operacijų, galima konstatuoti, kad daugiausia buvo pleuropulmonektomijų – 68 (60,1%) ligoniams bei išplėstinių pleuropulmonektomijų rezekuojuant perikardą ir diafragmą – 12 (10,6%) ligonių. Šių ligonių vidutinė gyvenimo trukmė po chirurginio gydymo buvo $12,0 \pm 2$ mėn., po konservatyvaus gydymo – $6,0 \pm 2$ mėn. *V. Wanebo* (1976), *V. Rusch* (1996), *S. Sugarbaker* (1999), *L. P. Faber* ir kt. duomenimis, vidutinė gyvenimo trukmė po ekstrapleurinės pulmonektomijos svyravo nuo 4,5 iki 20 mėn. [13–17].

Europos jungtiniame širdies ir krūtinės chirurgų draugijų susitikime Vienoje 2003 m. buvo pateikti ligonių gyvenimo trukmės, operacinio mirštamumo, vidutinės gyvenimo trukmės pagal stadijas rezultatai. Išgyvenamumas po operacijos + radioterapijos: 1 metai – 70%, 2 metai – 38–48%. Operacinis mirštamumas – 15%.

Vidutinis išgyvenamumas pagal stadijas: I–II – 33,8 mėn., III–IV – 10 mėn. Rekomenduojamas gydymas pagal stadijas: I–II stadija – operacija + fotodinaminė terapija; III–IV stadija – operacija ligos eigos nepagerina. Epitelioidinės PPM (I–III) rekomenduojamas gydymas: chemoterapija (Cisplatina + Gemzar) – po 3–4 sav., pleurektomija – po 4–6 sav., radioterapija (54 Gy). Taip pat buvo paminėti gydymo trūkumai: chirurginės rezekcijos – negali garantuoti mikroskopiskai „neigiamų“ kraštų; spindulinio gydymo – ribojamas dėl didelio švitinimo tūrio ir jautrių aplinkinių audinių; chemoterapijos – nedaug aktyvių medžiagų, nedidelis atsako dažnis [18]. Nagrinėjant pooperacines komplikacijas reikėtų paminėti, kad tik 4 (3,5%) ligoniai mirė po operacijos, nors pooperacinių komplikacijų buvo 26 (23,0%) ligoniams. Analizuojant Heidelbergo klinikos (Vokietija) duomenis (230 mezoteliomos operacijų) paaiškėjo, kad pooperaci-

nių komplikacijų procentas yra panašus (11-ai (26,8%) iš 41 ligonio), mirtingumas – 5% atvejų (du (4,9%) iš 41 ligonio) [19]. *K. Takagi, R. Tsuchiya, Y. Watanabe* (2001) teigė, kad vidutinė gyvenimo trukmė operavus 98 ligonius siekė 9 mėnesius.

Išvados

Chirurginis pleuros mezoteliomos gydymas yra pakankamai veiksmingas. Nepaisant neradikalių rezekcijų pooperacinė radioterapija ir chemoterapija pailgina ligonių gyvenimo trukmę bei atitolina ligos atsinaujinimą. Nustatyta, kad pooperacinių komplikacijų buvo 26 (23%) ligoniams, po operacijos mirė 4 (3,5%) ligoniai. Vidutinė 3 metų gyvenimo trukmė chirurginio sudėtinio gydymo grupės ligonių buvo $12,0 \pm 2$ mėn., tik konservatyvaus gydymo grupės – $6,0 \pm 2$ mėn., liga atsinaujino atitinkamai 19,7% ir 93% ligonių.

LITERATŪRA

1. Smailytė G, Filipauskienė J, Cicėnas S, Kurtinaitis J. Sergamumas pleuros mezotelioma Lietuvoje. *Visuomenės sveikata* 2003; 2 (21): 61–65.
2. Churg A. Chrysotile, tremolite, and malignant mesothelioma in man. *Chest* 1988; 93: 621–628.
3. Camus M. A ban on asbestos must be based on comparative risk assessment. *CMAJ* 2001; 164: 491–494.
4. Jackevičius A, Cicėnas S, Naujokaitis P, Piščikas D. Pleuros mezoteliomos diagnozavimas ir gydymas. *Medicina* 2002; 38 (2): 79–81.
5. Cicėnas S, Zaremba S, Jakubauskienė R. Piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostikos bei gydymo galimybės. *Medicina* 2004; 40 (1): 152–155.
6. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 26–35.
7. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990; 154: 487–492.
8. Metintas M, Uçgun I, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41: 1–9.
9. Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology* 1993; 186: 298–309.
10. Ng CS, Munden RF, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: the spectrum of manifestations on CT in 70 cases. *Clin Radiol* 1999; 54: 415–421.
11. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR* 1990; 155: 965–969.
12. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389–393.
13. Faber LP. Extrapleural pneumonectomy for diffuse, malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1782–1783.
14. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 1–9.
15. Martini N, McCormack PM, Bains MS, et al. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 113–120.
16. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54–65.
17. Cicėnas S, Zaremba S, Jakubauskienė R. Piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostikos bei gydymo galimybės. *Medicina* 2004; 10 (1): 152–155.
18. 2nd EACTS/ESTS Joint Meeting, Vienna, Austria 12–15 October 2003.
19. 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.