

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ МЕЗОТЕЛИОМОЙ БРЮШИНЫ

А.Г. Абдуллаев, М.М. Давыдов, Н.А. Козлов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести анализ результатов лечения больных мезотелиомой брюшины ($n = 46$).

Материалы исследования. Выделены больные мезотелиомой брюшины, которым проводились циторедуктивные операции в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией (исследуемая группа, $n = 27$) и больные, у которых лечение было нестандартизованным, без интраперитонеальной химиотерапии (контрольная группа, $n = 19$).

Результаты исследования. Единственным сравниваемым фактором между двумя группами больных явилась оценка выживаемости после оптимальных циторедуктивных операций. После оптимальных резекций, показатели общей выживаемости в исследуемой группе составили 100% против 50% в контрольной, что оказалось достоверно выше ($p < 0,05$, Log-rank test).

Заключение. Несмотря на наличие нескольких факторов, влияющих на показатели выживаемости больных мезотелиомой брюшины, главным критерием, определяющим прогноз заболевания, является полнота выполненной циторедукции, следовательно, хирургический метод лечения следует рассматривать как основной.

Ключевые слова: мезотелиома брюшины, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИХ), интраперитонеальная химиотерапия, этапная циторедуктивная операция.

RESULTS OF TREATMENT AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH PERITONEAL MESOTHELIOMA

A.G. Abdullaev, M.M. Davydov, N.A. Kozlov

Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study — is to analyze the results of treatment of patients with peritoneal mesothelioma ($n = 46$).

Materials of Research. Patients with peritoneal mesothelioma who had undergone combined cytoreductive surgeries and intraperitoneal chemotherapy (study group, $n = 27$) and patients who had undergone non-standardized treatment without intraperitoneal chemotherapy (control group, $n = 19$) were selected.

Results of the study. Assessment of the survival rate after optimal cytoreductive surgeries was the only factor which was considered in analyzing the differences between the two groups. After optimum resections survival rate in the study group was 100% versus 50% in the control one, which was significantly higher ($p < 0.05$, Log-rank test).

Conclusion. While there are several factors that affect the survival rates of patients with peritoneal mesothelioma, the main criterion in determining prognosis of the disease is the extent of cytoreduction performed, therefore surgical method of treatment is to be regarded as the primary one.

Keywords: peritoneal mesothelioma, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, intraperitoneal chemotherapy, staged cytoreductive surgery.

Введение

Мезотелиома брюшины представляет собой группу редко встречающихся опухолевых поражений мезотелия различного биологического потенциала, развитие которых, в отличие от плевральных аналогов, не ассоциировано с асбестом. Известно, что мезотелиома брюшины встречается в 3 раза реже,

чем мезотелиома плевры, имеет аналогичный плевральному процессу иммунофенотип, но прогноз при этих заболеваниях остается различным [1–6]. Кроме того, в отличие от плевральных аналогов среди мезотелиальных опухолей брюшины преобладают доброкачественные (мультикистозная мезотелиома) и пограничные (высокодифференцированная

папиллярная мезотелиома) новообразования. Сложность первичной морфологической дифференциальной диагностики мезотелиомы брюшины с другими формами интраперитонеально диссеминированных опухолей в первую очередь серозного рака яичников объясняет высокий процент ошибок в выборе лечения. Последнее при мезотелиоме брюшины не стандартизовано. Считается, что наилучшие результаты лечения могут быть получены при сочетании циторедуктивной операции и интраперитонеальной химиотерапии с гипертермией (табл. 1).

До настоящего времени не выработаны оптимальные режимы интраперитонеальной химиотерапии, т.е. практически каждая клиника, занимающаяся данной проблемой, может представлять свое «оригинальное» мнение на этот счет. Также нет стандартизованной хирургической тактики. Известно, что при хирургическом этапе лечения мезотелиомы должна быть достигнута максимальная циторедукция, которая, по данным многочисленных исследований, является одним из основных прогностических факторов [15].

Материалы и методы

В нашем исследовании проведен анализ результатов лечения 46 больных мезотелиомой брюшины, которые были разделены на две груп-

пы: исследуемая ($n = 27$) и контрольная ($n = 19$) (табл. 2). В исследуемой группе проводилось комбинированное лечение с 2006 г., включающее выполнение этапной циторедуктивной операции ($n = 18$) и внутривнутрибрюшной химиотерапии. Лечение в контрольной группе проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России до 2005 г. и было нестандартным, часто проводились диагностические операции или неоптимальные резекции в связи с тем, что не существовало общепринятой стратегии ведения пациентов. Учитывая, что пациенты в двух группах различались по таким параметрам, как гистологический тип, степень канцероматоза, наличие лечения в анамнезе, объем проведенного лечения и др., нами не ставилась задача сравнения результатов лечения в двух группах. Единственным сравнимым фактором между группами явилась оценка выживаемости после оптимальных циторедуктивных операций, тем самым мы косвенно оценивали возможное влияние внутривнутрибрюшной химиотерапии на выживаемость.

Средний возраст больных, пол, гистологический тип опухоли, степень интраперитонеальной диссеминации представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, средний возраст больных в двух группах практически не различался $49,5 \pm 16,1$ (интервал от 9 до 80 лет), $48 \pm 16,4$ (интервал от 20 до 60 лет); также в обеих группах

Таблица 1

Результаты комбинированного лечения больных мезотелиомой брюшины в комбинации с ГИХ

Исследование	Число больных	Медиана общ. выживаемости	Выживаемость	
			3-летняя	5-летняя
Blackham 2010	38	41	56%	17%
Brigand 2006	15	36	43%	29%
Baratti 2010	83	44	—	50%
Feldman 2003	49	92	59%	59%
Yan 2006	100	52	55%	46%
Kluger 2010	47	55	62%	49%
Yan 2009	401	53	60%	47%
Tudor 2010	20	30	46%	—
HelmJH 2015	1047	—	59%	42%
RobellaM 2014	42	65	—	44%
MaggeD 2014	65	46,2	—	39%

отмечено примерно равное соотношение мужчин и женщин. Преобладающим гистологическим вариантом опухолей в исследуемой группе была злокачественная мезотелиома эпителиоидного типа. Всем пациентам для установления диагноза в исследуемой группе проводилось ИГХ-исследование.

Исследуемая группа состояла из 27 пациентов. Этапная циторедуктивная операция была проведена у всех. В конце операции производилась оценка резидуальной опухоли согласно «индексу полноты циторедукции» (CC, Completeness of Cytoreduction), разработанному Р.Н. Sugarbaker [19]. У 18 пациенток хирургическое лечение сочеталось с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией [20], у 6 — интраперитонеальная химиотерапия проведена через лапаропорт. Трём пациенткам внутрибрюшная химиотерапия не проводилась в связи с проведением неоптимальной циторедукции (CC-3).

Результаты лечения

Гистологические типы мезотелиомы нами были разделены на Low grade (n = 7) и High grade (n = 20) в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Таким образом, в под-

группу Low grade были отнесены мезотелиомы с доброкачественным и пограничным биологическим потенциалом (мультикистозный и высокодифференцированный сосочковый типы), а в подгруппу High grade — злокачественные типы (эпителиоидная и бифазная мезотелиома). Сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости при двух морфологических типах мезотелиомы брюшины выявил лучшие показатели при Low grade варианте, однако разница оказалась достоверной только для безрецидивной выживаемости, медианы выживаемости без прогрессирования при Low grade и High grade мезотелиомах составили $45 \pm 3,3$ мес. и $26 \pm 3,5$ мес. соответственно ($p < 0,05$, Log-rank test). Кроме того, при Low grade мезотелиомах асцит встречался реже, чем при High grade — 14,3 и 95%, соответственно (рис. 1); чаще выявлялась умеренная диссеминация — P1 (n = 4) или P2 (n = 3), что позволяло проводить оптимальные циторедуктивные операции.

Следующим анализируемым фактором явилась степень интраперитонеальной диссеминации, выраженная индексом перитонеального канцероматоза PCI (peritoneal cancer index) или P1-P3 (JGCA, 1998). Отмечено достоверное

Таблица 2

Характеристики больных мезотелиомой брюшины в контрольной и исследуемой группах

ПРИЗНАК/ГРУППА	Исследуемая группа, n = 27	Контрольная группа, n = 19
Средний возраст	49,5±16,1 (интервал от 9 до 80 лет)	48±16,4 (интервал от 20 до 60 лет)
Гистологические типы:		
Высокодифференцированная сосочковая мезотелиома	5	3
Мультикистозная мезотелиома	2	—
Злокачественная мезотелиома, эпителиоидный тип	20	5
Без определения типа	—	11
Степень интраперитонеальной диссеминации:		
P1	6 (22%)	5 (26%)
P2	5 (19%)	8 (42%)
P3	16 (59%)	6 (32%)
Пол:		
Мужчины	11 (41%)	8 (42%)
Женщины	16 (59%)	11 (58%)

Примечание: P1-P3 — степень интраперитонеальной диссеминации (JGCA, 1998).

Опухоли придатков матки

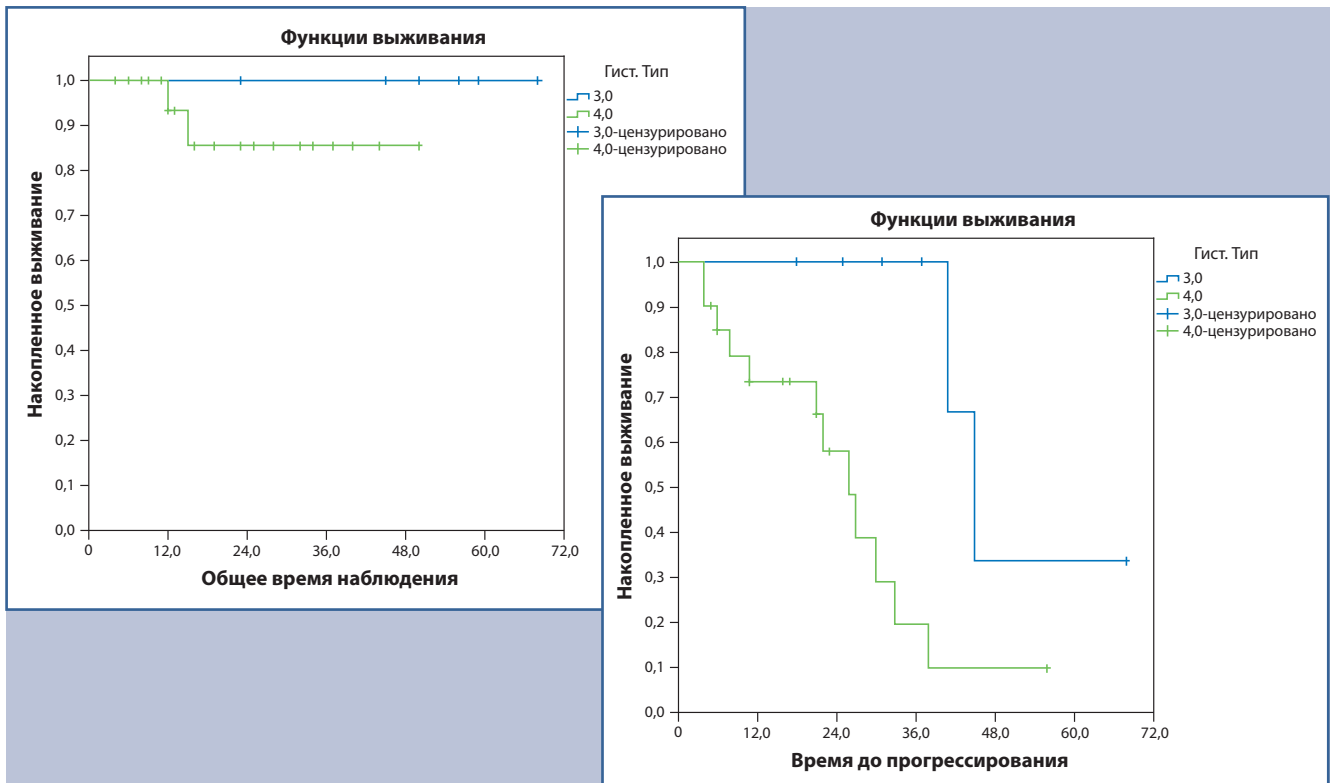


Рис. 1. Сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости при двух морфологических типах мезотелиомы в исследуемой группе

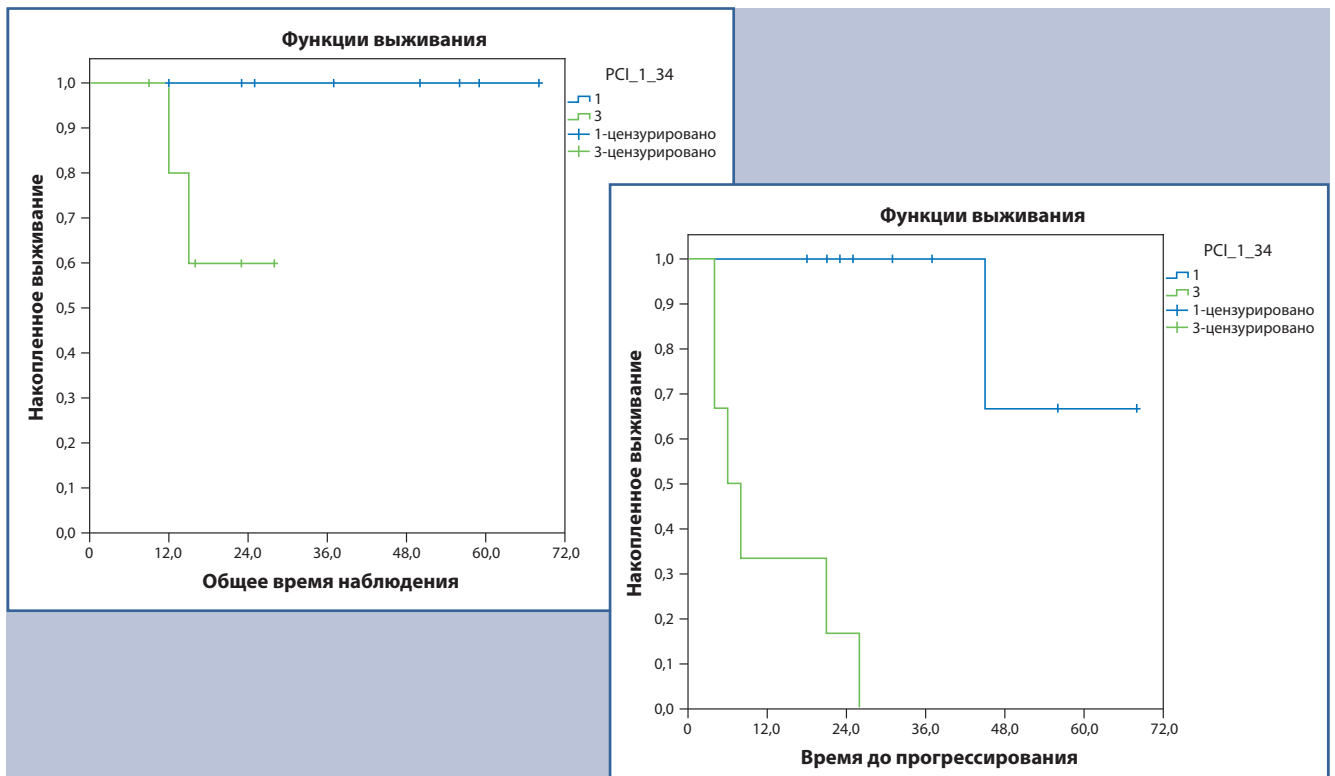


Рис. 2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных мезотелиомой брюшины в зависимости от степени интраперитонеальной диссеминации (PCI 1–PCI 3,4)

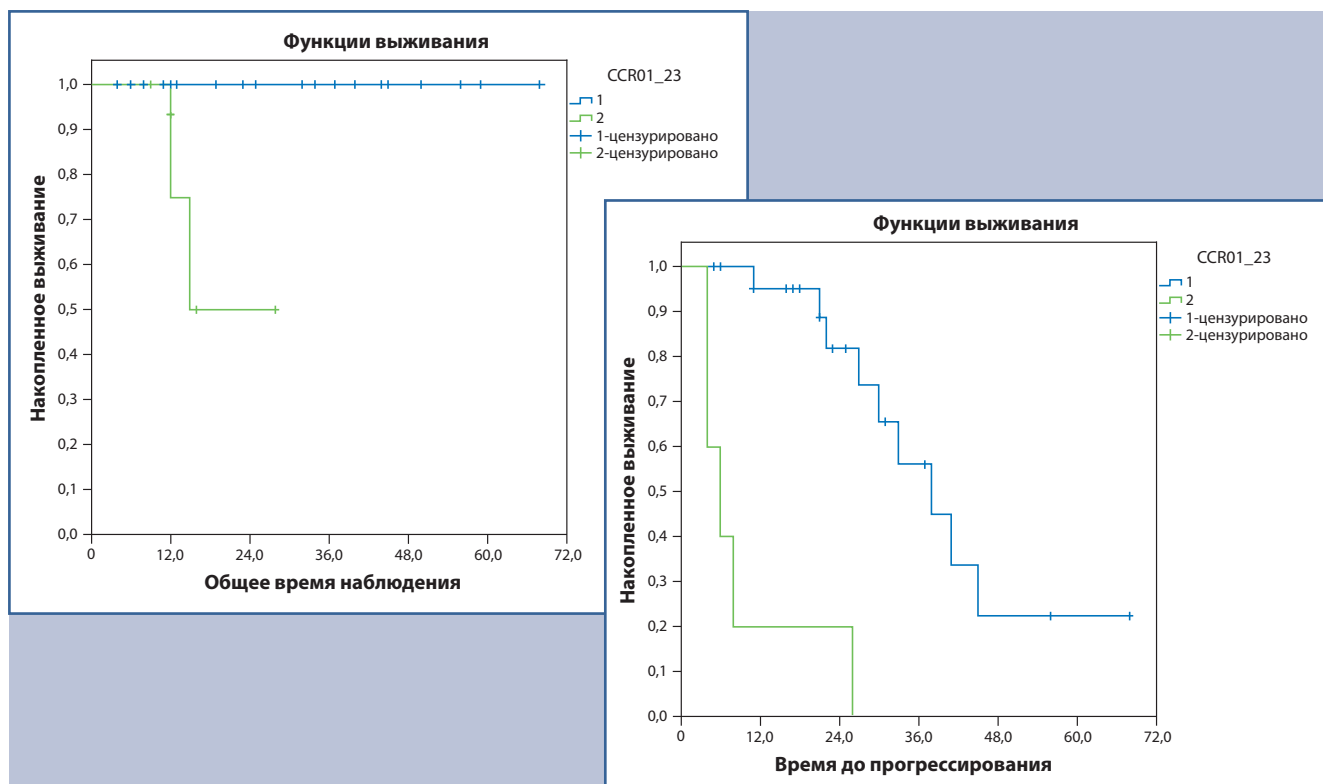


Рис. 3. Сравнение показателей общей и безрецидивной выживаемости больных мезотелиомой брюшины при оптимальном и неоптимальном удалении опухоли в исследуемой группе

улучшение показателей выживаемости при P1+2 диссеминации по сравнению с P3 ($p < 0,05$, Log-rank test) и PCI при значении от 1 до 5 в сравнении с уровнями диссеминации — PCI > 10 . Медианы общей выживаемости не достигнуты. Медиана выживаемости без прогрессирования при значении PCI 1–5 не достигнута, при PCI > 10 составила $6,0 \pm 2,4$ мес. ($p < 0,05$, Log-rank test) (рис. 2). В то же время сравнительный анализ выживаемости при значениях PCI 6–10 со значениями PCI > 11 достоверной разницы не выявил, что может объясняться примерно одинаковым нео-

птимальным уровнем циторедукции при высоких показателях индекса перитонеального канцероматоза.

Степень полноты циторедукции оказалась следующим анализируемым фактором. Анализ по Kaplan-Meier показал, что общая 5-летняя выживаемость при CCR0–1 операциях достигла 100%, при CCR2–3 была ниже — 46,6%, однако разница оказалась недостоверной. Показатели медианы выживаемости без прогрессирования после оптимальных и неоптимальных резекций составили: $38,0 \pm 6,7$ мес. и $6,0 \pm 2,2$ мес. соответственно ($p < 0,01$, Log-rank test) (рис. 3).

Таблица 3

Факторы, влияющие на время без прогрессирования у пациентов мезотелиомой брюшины в исследуемой группе

Перемен.	B	SE	Вальд	Ст. св.	Значение P	Exp (B)	ДИ 95% для Exp (B)		
							Нижняя	Верхняя	
Факторы	Гист.тип.	1,747	0,785	4,945	1	0,026	5,735	1,230	26,738
	Асцит	2,195	1,048	4,390	1	0,036	8,980	1,152	69,983
	Полн.циторедукции (CCR0–1)	2,768	0,752	13,558	1	0,000	15,934	1,650	69,550

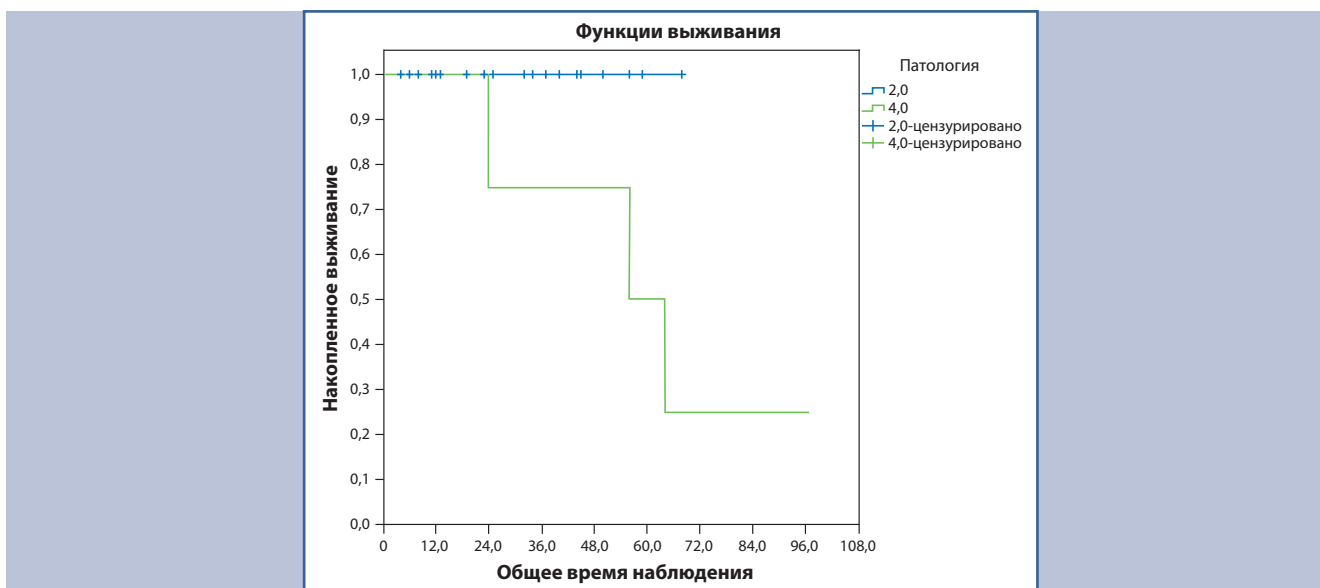


Рис. 4. Показатели общей выживаемости у больных мезотелиомой брюшины в контрольной и исследуемой группах после оптимальных резекций

При однофакторном анализе достоверное влияние на медиану выживаемости без прогрессирования оказали: морфологический тип опухоли, наличие асцита и полнота выполненной циторедукции (табл. 3). Признаки, оказавшие достоверное влияние на показатели общей выживаемости, не выявлены, что связано с удовлетворительными показателями общей выживаемости в исследуемой группе. При многофакторном регрессионном анализе по Коксу (Cox Regression) единственным фактором, оказавшим достоверное влияние на безрецидивную выживаемость, явилась полнота выполненной циторедукции (табл. 3).

При многофакторном регрессионном анализе по Коксу (Cox Regression) единственным фактором, оказавшим достоверное влияние на безрецидивную выживаемость, явилась полнота выполненной циторедукции (табл. 4).

Контрольная группа больных мезотелиомой брюшины включала 19 пациентов. При исходных значениях P1, P2 и P3 диссеминации у 5, 8 и 6 пациентов соответственно оптимальные хирургические вмешательства были выполнены только у 6. Медианы общей и безрецидивной выживаемости составили $19 \pm 2,3$ мес. и $12 \pm 5,3$ мес. После оптимальных резекций, показатели общей выживаемости в исследуемой группе составили 100% против 50% в контрольной, что оказалось достоверно выше ($p < 0,05$, Log-rank test) (рис. 4).

Заключение

Анализ результатов лечения пациенток с мезотелиомой брюшины представляет значительный интерес, учитывая редкость и малую изученность патологии. Нами было отмечено, что, несмотря на наличие нескольких факторов, влияющих на показатели

Таблица 4

Многофакторный анализ по Коксу (Cox Regression)

Перемен.	B	SE	Вальд	Ст. св.	Значение P	Exp (B)	ДИ 95% для Exp (B)		
							Нижняя	Верхняя	
Факторы	CCR 01_23	2,348	0,757	9,622	1	0,002	10,465	2,374	46,134
	Асцит	1,476	1,377	1,150	1	0,284	4,376	0,295	64,993
	Гист. тип.	0,528	1,065	0,246	1	0,620	1,696	0,210	13,685

выживаемости при однофакторном анализе, основным критерием, определяющим прогноз заболевания, является полнота выполненной циторедукции, следовательно, хирургический метод лечения следует рассматривать как основной.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдуллаев А.Г.* Молекулярно-генетические особенности мезотелиомы брюшины / А.Г. Абдуллаев, Н.К. Шахпазян, Б.Е. Полоцкий, Л.В. Мехеда, М.И. Давыдов // Российский онкологический журнал. — 2014. — № 5. — Т. 19. — С. 52–56.
2. *Daskalogiannaki M.* Malignant peritoneal mesothelioma presenting with respiratory symptoms / M. Daskalogiannaki, P. Prassopoulos, M. Raissaki et al. // Eur. Radiol. — 2000. — Vol. 10. № 5. — P. 814–816.
3. *Krismann M.* Malignant mesothelioma of the pleura, pericardium and peritoneum: etiology, pathogenesis, pathology / M. Krismann, K.M. Muller // Chirurg. — 2000. — Vol. 71. — № 8. — P. 877–886.
4. *Raptopoulos V.* Peritoneal carcinomatosis / V. Raptopoulos, N. Gourtsoyiannis // Eur. Radiol. — 2001. — Vol. 11. — № 11. — P. 2195–2206.
5. *Sugarbaker P.H.* Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience / P.H. Sugarbaker, Y.I. Acherman, S. GonzalezMoreno et al. // Semin. Oncol. — 2002. — Vol. 29. — № 1. — P. 51–61.
6. *Tan G.H.* Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma / G.H. Tan, M. Cheung, J. Chanyaputhipong et al. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2013. — Vol. 42. № 6. — P. 291–296.
7. *Blackham A.U.* Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: mitomycin vs. cisplatin / A.U. Blackham, P. Shen, J.H. Stewart et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 17. — P. 2720–2727. [PubMed: 20422458]. *Bozzetti, F.* Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: A randomised multicentre trial / F. Bozzetti, M. Braga, L. Gianotti et al. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. № 9292. — P. 1487–1492.
8. *Brigand C.* Peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: Results of a prospective study / C. Brigand, O. Monneuse, F. Mohamed et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 13. — № 3. — P. 405–412. [PubMed: 16485159].
9. *Baratti D.* Lymph Node Metastases in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma / D. Baratti, S. Kusamura, A.D. Cabras et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 17. — № 1. — P. 45–53. [PubMed: 19856030].
10. *Feldman A.* Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy / A. Feldman, S. Libutti, J. Pingpank et al. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — № 24. — P. 4560–4567. [PubMed: 14673042].
11. *Yan T.D.* Significance of lymph node metastasis in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma / T.D. Yan, D. Yoo, P.H. Sugarbaker // Eur. J. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 32. — № 9. — P. 948–953. [PubMed: 16806796].
12. *Kluger M.D.* Two-stage operative cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Operative morbidity and mortality in phase I and II trials / M.D. Kluger, R.N. Taub, M. Hesdorffer et al. // Eur. J. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 36. — № 10. — P. 997–1003. [PubMed: 20674253].
13. *Yan T.D.* Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience / T.D. Yan, M. Deraco, D. Baratti et al. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — № 36. — P. 6237–6242.
14. *Tudor E.C.* Risk Factors and Clinicopathological Study of Prognostic Factors in the Peritoneal Mesothelioma / E.C. Tudor, T.C. Chua, W. Liauw, D.L. Morris // Am. Surg. — 2010. — Vol. 76. — № 4. — P. 400–405. [PubMed: 20420251].
15. *Helm J.H.* Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis / J.H. Helm, J.T. Miura, J.A. Glenn et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2015. — Vol. 22. — № 5. — P. 1686–1693. doi: 10.1245/s10434-014-3978-x. Epub 2014 Aug 15.
16. *Robella M.* Treatment of diffuse malignant peritoneal mesothelioma (DMPM) by cytoreductive surgery and HIPEC / M. Robella, M. Vaira, A. Mellano et al. // Minerva Chir. — 2014. — Vol. 69. — № 1. — P. 9–15.
17. *Magge D.* Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis / D. Magge, M.S. Zenati, F. Austin et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2014. — Vol. 21. — № 4. — P. 1159–1165.
18. *Абдуллаев А.Г.* Этапная циторедуктивная операция — способ оптимальных резекций у больных псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины / А.Г. Абдуллаев, М.М. Давыдов // Онкогинекология. — 2016. — № 4. — С. 59–64.
19. *Sugarbaker P.H.* Peritonectomy procedures / P.H. Sugarbaker // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 221. — № 1. — P. 29–42.
20. *Абдуллаев А.Г.* Целесообразность гипертермической внутрибрюшной химиотерапии при раке яичников, псевдомиксому и мезотелиоме брюшины / А.Г. Абдуллаев, Б.Е. Полоцкий, В.А. Горбунова, К.И. Жордания М.И. Давыдов // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 59–68.

АВТОРЫ

Абдуллаев Амир Гуссейнович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 (диагностики опухолей) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: amirido@mail.ru

Abdullaev Amir Gusseyнович, M.D., Ph.D in Medical Sciences, Chief of Surgical Department № 2 (Tumor Diagnostics) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse 24, e-mail: amirido@mail.ru

Козлов Николай Александрович, заведующий отделом патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Kozlov Nikolay Aleksandrovich, PhD., Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава Росси, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Davydov Michail Michailovich, Doctor of Sciences, Professor, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.