

Алимта. Новые перспективы в лечении мезотелиомы плевры

В.В. Гутник

Мезотелиома плевры (МП) – злокачественная агрессивно растущая опухоль, которая возникает при трансформации мезотелиальных клеток и имеет тенденцию к локорегионарному росту, ограничиваясь гемитораксом [1–3]. Скорость роста МП обычно медленная, поэтому симптомы появляются уже в поздней стадии заболевания. Иногда в плевральной полости выявляется жидкость, количество которой со временем изменяется, и диагноз МП может быть поставлен через несколько лет. Мезотелиома распространяется вначале по плевре, а затем поражает соседние структуры (мышцы, ребра, диафрагма), что делает затруднительной ее раннюю диагностику. В то же время на аутопсии более чем у 70 % пациентов отмечается инвазия опухоли в лимфатические узлы грудной клетки, а отдаленные метастазы в печени, легких, почках, надпочечниках и костях выявляются у половины больных [1, 4].

Мезотелиома как злокачественная опухоль впервые описана в 1870 г. Чаще встречается поражение плевры, чем брюшины, с преобладанием правосторонней локализации. По данным из США, мужчины заболевают чаще, чем женщины, в соотношении 8:1. Встречается мезотелиома в любом возрасте, даже у детей двух-четырех лет.

В этиологии МП основное значение имеет асбест и минерал эрионит, используемый в строительстве, при этом основную роль играет длительность экспозиции воздействия этих минералов [5]. В последние годы среди этиологических факторов этой болезни стали выделять вирусы (вирус обезьян-SV40), а также наследственную предрасположенность [6–8]. Все эти факторы могут быть причиной заболевания как каждый в отдельности, так и в своем взаимодействии.

По морфологической классификации ВОЗ (1999) выделяют три морфологических вида МП: эпителиальный, саркоматоидный, смешанный, или бифазный. Прогностически наиболее благоприятным считается эпителиальный тип опухоли.

Мезотелиома плевры (классификация TNM):

- T1 – плевра на стороне поражения;
- T2 – легкое на стороне поражения, внутригрудная фасция, диафрагма, перикард;
- T3 – мышцы грудной стенки на стороне поражения, ребра, органы или ткани средостения;
- T4 – непосредственное распространение на контралатеральную плевру, легкое, брюшину, внутрибрюшные органы, ткани шеи;
- N1 – перибронхиальные л/узлы, корень легкого на стороне поражения;
- N2 – узлы средостения на стороне поражения, бифуркационные;
- N3 – контралатеральные узлы средостения или корня легкого, преддверничные или надключичные.

Диагноз МП часто затруднителен. Нужно проводить дифференциальный диагноз с метастатическим поражением плевры при различных первичных злокачественных опухолях (рак молочной железы, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого и др.). Достаточно непросто провести

дифференциальный диагноз между МП и синовиальной саркомой. Выпот в плевральной полости бывает у 60–80 % больных, но постепенно рост опухоли может привести к полной облитерации плевральной полости. Диагноз обычно устанавливается после цитологического исследования плевральной жидкости, торакоскопии и биопсии плевры [4]. Для постановки точного диагноза необходимо проведение иммуногистохимического исследования опухолевой ткани [10]. В настоящее время нет ни одного антитела, специфичного для МП, однако их комбинация позволяет провести более точный дифференциальный диагноз между МП и метастазами других злокачественных опухолей плевры. Мезотелиальные клетки могут быть дифференцированы от фибробластических и эпителиальных только при электронной микроскопии и иммунофенотипировании.

Лечение МП

Лечение МП остается достаточно трудной проблемой по настоящее время. Это связано с тем, что хирургия и лучевая терапия (ЛТ) применяются при локализованной ее форме. Комбинация этих методов, а также их использование вместе с химиотерапией (ХТ) в настоящее время находится на стадии клинических испытаний. Прогноз при МП неблагоприятный, медиана выживаемости составляет 12 месяцев. Выживаемость больных, получающих поддерживающую терапию, равна 7 месяцам [11].

Хирургическое вмешательство при МП часто используется для уточнения диагноза, и только в некоторых случаях – как метод лечения. В настоящее время существует два основных метода оперативного лечения больных МП: плеврэктомия и экстраплевральная пульмонэктомия. Наиболее агрессивным методом хирургического вмешательства является экстраплевральная пульмонэктомия. Ранее смертность после этой операции составляла 25 %, в последние годы ее уровень снизился до 6–15 % [1, 12–14]. Двухлетняя выживаемость после такой операции – 10–35 %.

Лучевая терапия приводит к уменьшению боли и количества плеврального выпота, улучшению качества жизни больных, но не увеличивает ее продолжительность. При проведении ЛТ суммарная доза облучения (СОД) составляет обычно 50 Гр. Однако следует отметить, что при проведении комплексного лечения (операция + ХТ + ЛТ), по данным некоторых авторов, можно добиться увеличения выживаемости. Это комплексное лечение оказалось эффективным для определенной группы пациентов МП без поражения лимфатических узлов [13, 14].

Химиотерапия. Эффективность большинства цитостатиков при злокачественной МП достаточно низка. Среди наиболее активных следует назвать препараты из группы антрациклинов (доксорубин, фарморубин), цисплатин. Исторически сложилось, что доксорубин является золотым стандартом в лечении МП. В ранних исследованиях, выполненных до эры компьютерной томографии, уровень его эффективности варьировал от 28 до 44 %

Таблица. Группирование по стадиям			
Стадия	T	N	M
I	T1, T2	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IV	Любое T	N3	M0
	T4	Любое N	M0
	Любое T	Любое N	M1

[15]. Однако при проведении ретроспективного анализа данных было показано, что его активность в монотерапии не превышает 14 % [16].

Отмечено объективное улучшение также при использовании циклоплатина, митомицина, томудекса, этопозида, карбоплатина, ифосфамида.

При наличии плеврального выпота показано внутривидеальное введение различных противоопухолевых препаратов с целью прекращения или замедления накопления жидкости. Для этого может быть использован цисплатин, блеомицин, а также γ -интерферон и интерлейкин 2 [17–19]. С недавнего времени до и после операции стали применять фотодинамическую терапию. Фотосенсы вводят в течение нескольких дней до операции, что позволяет локализовать опухоль. Такой метод был использован всего в нескольких исследованиях, однако результаты могут быть многообещающими [20].

Алимта (пеметрексед) – новый противоопухолевый препарат, антиметаболит, являющийся антагонистом фолатов, ингибирующим тимидилатсинтетазу (TS), дигидрофолат-редуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и белковых фолат-связывающих транспортных систем.

Поступая в клетку, алимта быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолат-полиглутамат-синтетазы. Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами тимидилат-синтетазы (TS) и GARFT. Полиглутамация – это зависимый от времени и концентрации процесс, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени – в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличен T₂, вследствие чего увеличивается действие препарата в опухолевых клетках. Таким образом, пеметрексед и его полиглутаматы (пеметрексед-Glu) конкурентно ингибируют ряд ключевых фолат-зависимых ферментов, вовлеченных в биосинтез ДНК и РНК (TS, DHFR и GARFT) [21].

Свободно циркулирующие фолаты проникают в клетки главным образом благодаря облегченному процессу диффузии посредством низкоаффинного высокопроизводительного восстановления переносчика фолатов. Алимта участвует в этом механизме, так же как и другие фолаты. Другой важный механизм включает низкопроизводительную высокоаффинную систему (т. е. фолатный рецептор), который действует посредством подоцитоза. Этот механизм может иметь частичное отношение к пеметрекседу, так как этот рецептор гиперэкспрессируется в некоторых типах злокачественных клеток. Эффлюкс антифолатов может быть опосредован белками, ассоциированными со множественной лекарственной резистентностью (МЛР).

Vogelzang с сотрудниками провели исследование по III фазе, выполненное с целью сравнения комбинации алимты и DDP с монотерапией DDP у больных злокачественной МП (ЗМП). В каждую группу было включено по 140 пациентов. Первичным критерием оценки в этом исследовании являлась выживаемость. Включенные больные были стратифицированы по общему состоянию, гистологическому варианту опухоли, полу, количеству лейкоцитов, измеряемым проявлениям болезни и исходному уровню гомоцистеина. Это исследование было наибольшим многоцентровым рандомизированным исследованием по III фазе, когда-либо выполненным при ЗМП.

Первоначальная когорта больных получали лечение алимтой 500 мг/м² в/в в течение 10 минут с последующим 30 минут спустя введением цисплатина 75 мг/м² в/в капельно в течение двух часов. Оба препарата вводились в первый день 21-дневного цикла или цис-платин в монотерапии 75 мг/м² в первый день 21-дневного цикла.

Летальные исходы, связанные с препаратом, имели место у троих из первых 43 пациентов (7 %) в группе, получавшей алимту до назначения витаминотерапии. Проведенный многофакторный анализ показал, что высокие уровни гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в плазме были связаны с возникновением нейтропении и диареи 4 степени, что позволило предположить, что пониженные уровни фолиевой кислоты и В₁₂ могут способствовать развитию этих нежелательных явлений и возможному смертельному исходу из-за развития подобной токсичности. С целью снижения риска развития выраженной токсичности компанией Lilly было принято решение, что все больные, получающие алимту, будут получать витамин В₁₂ в виде внутримышечных инъекций в дозе 1000 мкг начиная за одну-три недели до лечения и продолжая в течение всего курса лечения через каждые три цикла и фолиевую кислоту ежедневно в низких дозах, равных 350–1000 мкг, внутрь начиная за одну-три недели до лечения и продолжая в течение всего курса лечения и после его окончания [21, 22].

В анализе по Каплан–Майеру всех рандомизированных и получивших лечение больных расчетное общее время выживания было достоверно выше у больных, получавших алимту + цисплатин, в сравнении с таковым при монотерапии платиной (p = 0,020).

Различия в общем времени выживания больных, получивших полную витаминотерапию, приближались к статистически достоверным, у больных, получавших терапию алимтой + DDP, в сравнении с больными, которые получали цисплатин в чистом виде (p = 0,051).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом с добавлением фолиевой кислоты и витамина В₁₂, изложены ниже в соответствии со следующими критериями частоты встречаемости: очень часто – более 10 %; часто – более 1 % и менее 10 % и редко – менее 1 %. В скобках указана частота токсичности в процентах для всех степеней / 3–4 степени (из них) соответственно.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения (12,1–15,2 / 4,2–5,4), нейтропения (14,7–10,9 / 8,2–5,3), анемия (14,9–19,2 / 3,3–4,2); часто – тромбоцитопения (7,0–8,3 / 1,9–2,3).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота (30,9–39,2 / 2,6), рвота (19,6–16,2 / 1,5–2,1), анорексия (18,6–21,9 / 1,4–1,9), стоматит/фарингит (14,7–15,4 / 0,7–1,1), диарея (12,8–15,2 / 0,4–0,9), повышение уровня АЛТ (7,9–15,6 / 1,9–7,0) и АСТ (6,8–13,1 / 1,1–4,4); часто – запоры, боль в животе.

Дерматологические реакции: очень часто – сыпь/шелушение (14,0–15,9 / 0–0,2); часто – кожный зуд, алопеция; редко – мультиформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная или моторная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение уровня креатинина.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – суправентрикулярная тахикардия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость (34,0 / 4,7–5,3); часто – лихорадка, фебрильная нейтропения, аллергические реакции и присоединение вторичных инфекций без нейтропении.

Гематологическая токсичность 3–4 степени при использовании комбинированной терапии алимтой + DDP в процентном соотношении была незначительно выше, что объясняется добавлением цисплатина.

Из негематологических проявлений токсичности 3–4 степени, усиливающихся при комбинированном режиме, следует отметить тошноту/рвоту, что обусловлено известным высокоэметогенным эффектом цисплатина.

Заключение

Таким образом, алимта является первым и единственным химиопрепаратом, одобренным FDA для лечения распространенной МП у больных с неоперабельной опухолью или по той или иной причине не являющихся кандидатами для радикальной операции.

Комбинация алимта + цисплатин в сравнении с монотерапией цисплатином вызывает достоверное увеличение выживаемости, частоты объективного эффекта, улучшение функции легких. Витаминотерапия фолиевой кислотой и витамином В₁₂ является существенным дополнением к терапии алимтой, которое позволяет контролировать токсичность, не снижая эффективности.

Литература

1. Бычков М.А., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения // Современная онкология. 2005. № 3.
2. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. Pathogenesis of Mesothelioma // Semin. Oncol 2002;29:2–17.
3. Battifora H, McCaughey WTE. Tumors of the serosal membranes, in Rosai J, Sobin LH (eds): Atlas of Tumor Pathology. Washington DC, Armed Forces Institute of pathology, series 3, fascicle 15, 1995.
4. Testa JR, Carbone M. Mesothelioma, in Schwab M (ed): Cancer Research: An Encyclopedic Reference. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2002; p. 861–5.
5. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura // Chest 1995;107: 332S–44S.
6. SHIVapurkar N, Wiethage T, Wistuba II et al. Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations // J Cell Biochem 1999; 76:181–8.

7. Enzinger FM, Weiss SW. Synovial sarcomas and mesothelioma, in Enzinger FM, Weiss SW (eds.): Soft Tissue Tumors (ed 4). St Louis, MO, 2001; p. 755–823.

8. Beer TW, Shepherd P, Pullinger NC. p27 immunostaining is related to prognosis in malignant mesothelioma // Histopathology 2001; 38:535–41.

9. Pass HI, Progebnik HW. Malignant pleural mesothelioma. In Current Problems in Surgery. St. Louis: Mosby 1993; 30:973–4.

10. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma // J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;111:815–26.

11. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma // J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;102:10–5.

12. Rusch VW, Plantadosi 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.

13. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of the malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients // Ann Surg 1996; 224:288–96.

14. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality Therapy for malignant pleural mesothelioma. Chest 1997; 112:272S–5S.

15. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: A review // J Clin Oncol 1996; 14:1007–17.

16. Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A et al. Malignant mesothelioma: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience // Cancer 1983;52:1981–5.

17. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I et al. Intrapleural treatment with recombinant g-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma // Cancer 1994; 74:2460–7.

18. Monti G, Jaurand MC, Monnet I et al. Intrapleural production of interleukin 6 during mesothelioma and its modulation by g-interferon treatment // Cancer Res 1994; 54:4419–23.

19. Goey SH, Eggermont AM, Punt CJ et al. Intrapleural administration of interleukin 2 in pleural mesothelioma: a phase I-II study // Br J Cancer 1995;72:1283–8.

20. Ris HB, Altermatt HJ, Nachbur B et al. Intraoperative photodynamic therapy with mTHPC for chest malignancies // Las Surg Med 1996; 18:39–45.

21. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol. 2003; 21:2636–2644.

22. Vogelzang N et al. Long-term survival update from the randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin vs. cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. XI WCLC, Barcelona, 2005; abs.435.

На чем основаны актуальные принципы профилактики тромбозов и тромбоэмболий в онкологической хирургии?

Е.Д. Пашанов¹, А.Г. Румянцев²

¹Компания GlaxoSmithKline (Медотдел)

²ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Введение

Несмотря на то что связь между раком и тромбозом была отмечена давно знаменитым француз-

ским врачом Арманом Труссов работе «Phlegmasia alba dolens», тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и по сей день остаются одной из важнейших проблем в онкологии и онкологической хирургии. ТЭО оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность онкологических больных, подвергающихся оперативным вмешательствам и/или получающим противоопухолевую химиотерапию.

Именно этим обусловлен возрастающий в последние годы интерес к потенциальной роли системы свертывания крови в биологии солидных опухолей и влиянию антитромботических агентов, таких как низкомолекулярные гепарины (НМГ), на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ведение пациентов с риском ТЭО или с диагностированными тромбозами глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) основано, как правило, на антикоагулянтной профилактике или терапии с учетом минимизации риска рецидива ТЭО. Однако подобный традиционный подход нередко приходится модифицировать у пациентов со злокачественными заболеваниями по причине, высокого риска ТЭО, с одной стороны, и высокого риска кровотечений на фоне антикоагулянтов, с другой стороны. Именно поэтому профилактический и терапевтический подходы к онкологическим больным имеют свои осо-