

Сакаева Д.Д., Насретдинов А.Ф.

Эволюция лекарственной терапии мезотелиомы в республике Башкортостан

ГБУЗ РКОД Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа.

Sakaeva D.D., Nasretdinov A.F.

Evolution of drug therapy of mesothelioma in republic of Bashkortostan

Резюме

В статье представлены изменения в лекарственной терапии мезотелиомы плевры в республике Башкортостан за 10 лет. Проведена оценка эффективности используемых схем химиотерапии, и частота их применения с течением времени. Обзор литературы по современному лечению мезотелиом.

Ключевые слова: Мезотелиома, химиотерапия, ГБУЗ РКОД МЗ РБ

Summary

The article presents the changes in drug therapy in pleural mesothelioma in regional clinical oncology center of Bashkortostan for 10 years. The evaluation of the effectiveness of chemotherapy regimens used and the frequency of their use over time. Literature review of recent treatment of mesothelioma.

Keywords: Mesothelioma, chemotherapy, Regional Clinical Oncology Center of Bashkortostan

Введение

Мезотелиома - агрессивная опухоль серозных полостей. Гистологически мезотелиома происходит из мезотелия, выстилающего плевру, брюшину, перикард и влагалищные оболочки.

Мезотелиома считается довольно редкой опухолью, заболеваемость мезотелиомой плевры в мире составляет 15-20 случаев на 1 млн среди мужчин и 3 случая на 1 млн среди женщин.

Среди факторов развития мезотелиомы выделяют контакт с асбестом, минералом эрионитом, а также воздействие обезьяноподобного вируса SC-40 [2,3,4].

Злокачественные опухоли мезотелия имеют крайне плохой прогноз, общая выживаемость по данным различных исследований составляет не более 15-16 мес. Добиться увеличения показателей выживаемости, а также снижения клинических проявлений удается при помощи хирургических, химиотерапевтических и радиологических методов лечения, однако наибольшее значение в лечении распространенных форм мезотелиом имеет системная химиотерапия.

С 70х годов было проведено множество исследований по определению эффективности цитостатиков при мезотелиоме. Сложности возникают из-за относительно малого числа заболевших, особенностей визуализации и анатомического расположения опухоли. Была оценена эффективность ряда цитостатиков, наиболее активными оказались препараты платины [5]. Комбинации цитостатиков более эффективны, наилучшими считаются

комбинации платины и пеметрекседа или гемцитабина [6,7]. Изучалась эффективность таргетной терапии: сорафениба, сунитиниба, гефитиниба, эрлотиниба и др.[1], в литературе упоминается эффективность бевацизумаба в комбинации с цитостатиками [8].

Целью настоящего исследования стал ретроспективный анализ лекарственной терапии мезотелиомы в РБ за период с 2002 по 2012 года.

Всего получена информация по 69 пациентам РКОД, с неоперабельной, морфологически подтвержденной мезотелиомой плевры. Из них 33 пациента мужского пола и 36 женского. Возраст заболевших составил $60,9 \pm 1,4$ года. 21 человека получали лишь симптоматическую терапию по поводу болезни, 48 из них была проведена химиотерапия с использованием режимов CAV (циклофосфан 1000 мг/м² +винкристин 1 мг/м² +доксорубицин 50 мг/м²) 1ый день 21-дневного цикла, EP (цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC5-6 в 1 день +топозид 125 мг/м² 1-3 дни) 1-3 дни 21-дневного цикла, GemCis (гемцитабин 1000 мг/м² 1,8 дни + цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC5-6 в 1 день) 1,8 дни 21-дневного цикла, VInoCis (винорельбин 20 мг/м² 1,8 дни + цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC5-6 в 1 день) 1 день 21-дневного цикла, Цисплатин 75 мг/м² (карбоплатин AUC5-6) + пеметрексед 500 мг/м² в 1 день 21-дневного цикла (рис.1), максимум до шести курсов. У 8 пациентов, после прогрессии на 1 ой линии химиотерапии была назначена 2 линия, включающая таксаны, гемцитабин и винорельбин.

Таблица 1. Схемы, применяемые при лечении мезотелиомы плевры

Схемы	Кол-во пациентов	ОВ (мес)
Цисплатин(Карбоплатин) + гемцитабин	12	13,1±0,7
Цисплатин(Карбоплатин) + пеметрексед	8	16,5±0,8
Цисплатин(карбоплатин) + винорельбин	7	12,8±0,5
циклофосфан + доксорубинин + винкристин	4	2,75±0,4
Цисплатин(карбоплатин)+Этопозид	17	6,6±0,9

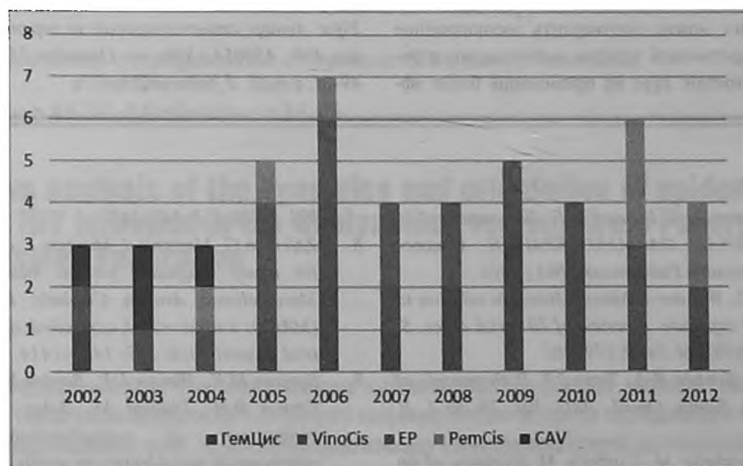


Рис. 1 Частота использования химиотерапевтических схем в различные периоды.

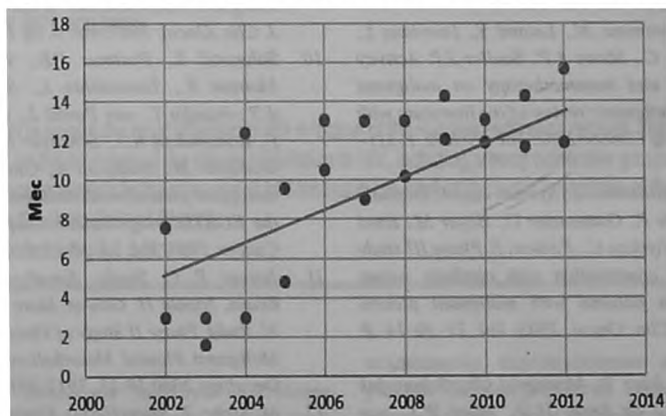


Рис.2 Общая выживаемость пациентов

В диаграмме (рис. 1) указана частота применения режимов в различные годы.

В качестве критерия эффективности выбрана общая выживаемость пациентов (ОВ).

Проведенный анализ показал, что химиотерапия достоверно улучшала выживаемость пациентов, увеличивая продолжительность жизни с 4,9±0,9 месяцев до 10,5±0,7 месяцев, что в свою очередь подтверждает целесообразность назначения лекарственной терапии.

Общая выживаемость в группе CAV составила 2,75±0,4 мес., при назначении схемы EP – 6,6±0,9 мес., в исследованиях с применением аналогичных цитостатиков отмечается 7-7,5 мес [9,10]. В режиме платина+ пеметрексед ОВ достигла 16,5±0,8 мес, в режиме GemCis -13,1±0,7 мес, VinoCis – 12,8±0,5 мес., что сравнимо с данными проведенных исследований - 12,9 мес.[6], 14,6 [7] и 10,9 мес.[11] соответственно. Режимы обладали умеренным спектром токсичности.

Чрезвычайно важным является возможность проведения 2 линии. Продолжительность жизни во 2 ой линии химиотерапии составляла 2,1±0,3 месяцев. У 1 пациента, получившего во второй линии 3 курса гемцитабина, отмечалась тромбоцитопения 2-3 степени.

Таким образом, в последние годы в первой линии преимущественно применяются комбинации платины и пеметрекседа или гемцитабина, винорельбина, отме-

чается их эффективность вследствие увеличения общей выживаемости пациентов (рис.2); пациенты с ECOG 0-1 являются кандидатами на проведение 2 линии лекарственной терапии предпочтение должно отдаваться малотоксичным препаратам в монорежиме, таким как винорельбин [11], пеметрексед, в случае отсутствия его в первой линии [12].

Заключение

В заключении можно подтвердить эволюционное направление лекарственной терапии мезотелиомы в республике Башкортостан: курс на применение более эф-

фективных цитостатиков, достижение показателей выживаемости, сравнимых с данными мировых исследований, что является экономически оправданным для государственного учреждения. ■

Сакаева Д.Д., д-р мед. наук, профессор, зам.глав. врача по лекарственной терапии ГБУЗ РКОД МЗ РБ, Насретдинов А.Ф., врач онколог ГБУЗ РКОД МЗ РБ, г. Уфа: Автор, ответственный за переписку - Насретдинов А.Ф., 450054, г.Уфа, пр. Октября 73/1. Тел. (347) 216-49-71, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Литература:

1. Мезотелиома плевры. Бычков М.Б., Большакова С.А. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Онкология, Гематология и Радиология" №3 | 2011
2. Cochrane J.C., Webster I. Mesothelioma in relation to asbestos fiber exposure. A review of 70 serial cases. *S. Afr. Med. J.* 1978. Vol. 54. P. 279-281
3. Carbone M., Kratzke R.A., Testa J.R. Pathogenesis of mesothelioma. *Semin. Oncol.* 2002. Vol. 29. № 1. P. 2-17
4. Pass H.I., Bocchetta M., Carbone M. Evidence of an important role for SV40 in mesothelioma. *Torac. Surg. Clin.* 2004. Vol. 14. № 4. P. 489-495
5. Berghmans T., Paesmans M., Lalami Y., Louviaux J., Luce S., Mascaux C., Meert A.P., Sculier J.P. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer.* 2002. Vol. 38. № 2. P. 111-121.
6. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E., Rufe P., Gatzemeier U., Boyer M., Emri S., Manegold C., Niyikiza C., Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 14. P. 2636-2644.
7. Van Haarst J.M., Baas P., Manegold Ch., Schouwink J.H., Burgers J.A., de Bruin H.G., Mooi W.J., van Klaveren R.J., de Jonge M.J., van Meerbeeck J.P. Multicenter phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br. J. Cancer.* 2002. Vol. 86. № 3. P. 342-345.
8. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405-1414
9. Samson M.K., Wasser L.P., Borden E.C., Wanebo H.J., Creech R.H., Phillips M., Baker L.H. Randomized comparison of cyclophosphamide, imidazole carboxamide and adriamycin versus cyclophosphamide and adriamycin in patients with advanced stage malignant mesothelioma: a Sarcoma Intergroup study *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. № 1. P. 86-91
10. Sahnoud T., Postmus P.E., van Pottelsberghe C., Mattson K., Tammilehto L., Splinter T.A., Planting A.S., Sutedja T., van Pawel J., van Zandwijk N., Baas P., Roozendaal K.J., Schrijver M., Kirkpatrick A., Van Glabbeke M., Ardizzone A., Giaccone G. Etoposide in malignant pleural mesothelioma: two phase II trials of the EORTC Lung Cancer Cooperative group, *Eur. J. Cancer.* 1997. Vol. 33. № 13. P. 2211-2215
11. Jeremy P. C. Steele, Jonathan Shamash, Marie T. Evans, Nicole H. Gower, Marc D. Tischkowitz, Robin M. Rudd Phase II Study of Vinorelbine in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology* 2000 18:23, 3912-3917
12. M Serke, T. Bauer Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany. Pemetrexed in second-line therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology* 2007 25:90180, 18198-18198