УДК 616.25-006:6(072)

Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры (часть 1-я)

По материалам: Woolhouse I., Bishop L., Darlison L., De Fonseka D., Edey A., Edwards J., Faivre-Finn C., Fennell D.A., Holmes S., Kerr K.M., Nakas A., Peel T., Rahman N.M., Slade M., Steele J., Tsim S., Maskell N.A. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018; 73 (Suppl. 1): i1–i30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321

Для цитирования: Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры (часть 1-я). *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma (part 1)

Adopted from: Woolhouse I., Bishop L., Darlison L., De Fonseka D., Edey A., Edwards J., Faivre-Finn C., Fennell D.A., Holmes S., Kerr K.M., Nakas A., Peel T., Rahman N.M., Slade M., Steele J., Tsim S., Maskell N.A. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018; 73 (Suppl. 1): i1–i30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321

For citation: Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma (part 1). *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 531–557 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

Резюме рекомендаций и вопросы качественной практики

Раздел 3. Клинические симптомы, прогнозирующие наличие мезотелиомы

Рекомендации

- Диагноз злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) не следует исключать только на основании клинических симптомов и результатов врачебного осмотра (класс D).
- Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)), больным с клиническими симптомами, подозрительными в отношении ЗМП, рекомендуется провести неотложную рентгенографию (РГ) органов грудной клетки (ОГК) (класс D).
- Всех больных с результатами РГ ОГК, подозрительными в отношении ЗМП, следует направить на консультацию к специалисту. Больных с персистирующими симптомами и воздействием асбеста в анамнезе следует направлять на консультацию для дальнейшего обследования даже при нормальных показателях РГ ОГК (класс D).
- Следует тщательно собрать информацию об условиях работы пациента в течение всей его жизни. Это важно для установления опосредованного воздействия при наличии родственников или членов семьи, имевших профессиональный контакт с асбестом (класс D).

Раздел 4. Система стадирования заболевания

Рекомендации

- Стадию ЗМП рекомендуется определять в соответствии с 8-й версией системы стадирования Международной ассоциации по изучению рака легкого (*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)) (класс D).

Раздел 5. Использование визуализационных методов диагностики и стадирования

Рекомендации

- При подозрении на ЗМП начальным методом визуализации должна быть компьютерная томография (КТ) ОГК с контрастированием (в режиме, пригодном для оценки плевры) (класс D).
- Для первичной диагностики ЗМП у больных с предшествующим тальковым плевродезом проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не рекомендуется; ПЭТ должна также с осторожностью применяться в популяциях с высокой распространенностью туберкулеза (класс D).
- Если определение стадии опухоли (T) может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (класс D).
- Если отсутствие отдаленных метастазов может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется ПЭТ-КТ (класс D).

Раздел 6. Патоморфологический диагноз

Рекомендации

- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется иммуногистохимическое (ИГХ) исследование как биопсийного, так и цитологического материала (класс D).
- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется применять комбинацию как минимум 2 положительных мезотелиальных ИГХ-маркеров (кальретинин, цитокератин 5 / 6, опухоли Вильмса-1, D-240) и как минимум 2 отрицательных ИГХ-маркеров аденокарциномы (TTF1, CEA, Ber-EP4) (маркеры перечислены в порядке их значимости) (класс D).
- Диагноз ЗМП не должен основываться только на результатах цитологического исследования, за исключением случаев, когда выполнение биопсии невозможно или не требуется для выбора лечения из-за пожеланий пациента либо его плохого общего состояния (класс D).
- Во всех случаях морфолог должен указать гистологический подтип ЗМП (класс D).

Принципы качественной практики

Биопсия больного с подозрением на ЗМП должна быть консультирована морфологом с опытом диагностики ЗМП; при неуверенности в диагнозе необходимо мнение второго морфолога.

Раздел 7. Использование биомаркеров

Рекомендации

- Для диагностики ЗМП не должны использоваться биомаркеры без применения других методов исследования (класс B).
- Исследование биомаркеров рекомендуется для больных, у которых при цитологическом исследовании заподозрена ЗМП, однако при этом применить более инвазивные методы диагностики нельзя (класс B).
- Биомаркеры не должны использоваться в повседневной практике для прогнозирования эффективности лечения или выживаемости (класс B).
- Биомаркеры не должны использоваться для скрининга ЗМП (класс C).

Рекомендации для клинических исследований

В новых исследованиях необходимо определить биомаркеры, которые будут надежно прогнозировать эффективность лечения в условиях клинической практики.

Раздел 8. Факторы, определяющие прогноз и своевременность начала лечения

Рекомендации

- При первоначальном обследовании больного с ЗМП рекомендуется использовать прогностические шкалы (класс D).
- Прогностические шкалы могут дать важную информацию о выживаемости больного, но не должны использоваться для выбора лечения (класс D).
- Рекомендуется использовать одну из следующих прогностических шкал:
  – EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – прогностическая шкала Европейской организации по изучению и лечению рака легкого;
  – CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) – шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США;
  – mGPS (*The Glasgow Coma Scale*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания;
  – прогностическая шкала LENT (при наличии плеврального выпота);
  – «дерево принятия решений».

В повседневной клинической практике наиболее удобным и информативным является «дерево принятия решений» (класс D).

Раздел 9. Ведение больных с плевральным выпотом

Рекомендации

- Для борьбы с плевральным выпотом, сопровождающимся клиническими проявлениями, в зависимости от предпочтений больного, можно использовать тальковый плевродез (с пудрой или суспензией талька) либо имплантируемые плевральные катетеры (класс A).
- Для борьбы с плевральным выпотом у больных ЗМП плевродез с использованием суспензии талька или торакоскопический плевродез с использованием пудры талька более предпочтительны, чем хирургическая видеоторакоскопическая (ВТС) частичная плеврэктомия (ЧПЭ) (класс A).

Раздел 10. Хирургическое лечение злокачественной мезотелиомы плевры

Рекомендации

- ВТС ЧПЭ при ЗМП не имеет преимуществ по сравнению с тальковым плевродезом (класс A).
- При ЗМП не рекомендуется проводить экстраплевральную пульмонэктомию (ЭППЭ) (класс B).
- Расширенная плеврэктомия с декортикацией (ПД) легкого (РПДЛ) не рекомендуется вне клинических исследований (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

В клинических исследованиях при ведении больных с благоприятным прогнозом требуется изучение роли ВТС ЧПЭ и РПДЛ с тщательной оценкой качества жизни (КЖ).

Раздел 11. Системное противоопухолевое лечение

Рекомендации

- У лиц с ЗМП и хорошим функциональным статусом (функциональный класс (ФК) 0–1 по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) терапией 1-й линии являются цисплатин и пеметрексед. В странах с разрешенным применением бевацизумаба можно добавить этот препарат к указанному режиму. Аль-

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

тернативой пеметрекседу является ралтитрексед (класс А).
- Пеметрексед и вориностат не рекомендуются в качестве терапии 2-й линии у пациентов с ЗМП (класс А).

Принципы качественной практики

- При противопоказаниях к цисплатину или побочных эффектах цисплатина рекомендуется карбоплатин в комбинации с пеметрекседом.
- Больных с хорошим функциональным статусом можно включать в клинические исследования, что предпочтительнее любых вариантов терапии 2-й линии.

Рекомендации для клинических исследований

Следует продолжить изучение роли иммунотерапии ЗМП в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы. Также необходимы новые РКИ терапии 2-й линии.

Раздел 12. Лучевая терапия

Рекомендации

- Профилактическая лучевая терапия (ЛТ) манипуляционных каналов грудной стенки не рекомендуется (класс А).
- При ЗМП не рекомендуется пред- или послеоперационная ЛТ (класс А).
- При ЗМП не рекомендуется облучение гемиторакса (класс D).
- При локализованной боли у пациента с ЗМП, если локализация боли соответствует области поражения, возможно паллиативное облучение гемиторакса (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

Необходимы проспективные клинические исследования предоперационной и послеоперационной ЛТ после ПД и радикальной ЛТ после химиотерапии (ХТ) при ЗМП, а также новые проспективные РКИ для установления роли ЛТ в борьбе с симптомами ЗМП и оптимального фракционирования дозы.

Раздел 13. Борьба с симптомами

Принципы качественной практики

Симптоматическая терапия ЗМП должна проводиться в соответствии с разработанными для онкологических больных в целом современными рекомендациями, представленными в данных клинических рекомендациях (часть 2, табл. 18). Рекомендуется раннее привлечение специалиста по паллиативной терапии.

Раздел 14. Ведение больных

Рекомендации

- Рекомендуется направлять больных ЗМП на консультацию к специалистам региональных многопрофильных групп, занимающихся лечением этого заболевания (класс D).
- Больному и его родственникам следует предоставить точную и доступную для понимания информацию о социальных льготах при ЗМП (класс D).
- Необходимо обсуждать с больным и его родственниками возникающие у них вопросы о данном заболевании (класс D).
- Если больному ЗМП требуется точное установление рентгенологического прогрессирования, рекомендуется проводить КТ с использованием модифицированных критериев эффективности лечения солидных опухолей (*Response Evaluation Criteria In Solid* (mRECIST)) (класс D).

Принципы качественной практики

- Все случаи мезотелиомы (МТ) должны своевременно обсуждаться в многопрофильных группах специалистов по МТ с достаточным опытом диагностики и лечения этого заболевания.
- Квалификация членов многопрофильной группы должна соответствовать требованиям, установленным национальными экспертами-онкологами; в состав многопрофильной группы должна входить медицинская сестра с опытом работы с больными ЗМП.
- Члены многопрофильной группы специалистов по ЗМП должны принимать участие в современных клинических исследованиях по МТ и предлагать участие в них всем пациентам, подходящим по критериям отбора.
- Ведение каждого больного с ЗМП должно быть персонифицировано.

Больной должен наблюдаться каждые 3–4 мес. онкологом, пульмонологом или медицинской сестрой, имеющей специализированную квалификацию, в соответствии с его персональным планом лечения. Если пациент хочет посещать врача реже, часть визитов можно заменить на телефонные беседы с медицинской сестрой и посещать врача только при клиническом ухудшении.

Раздел 1. Введение

Цель данных рекомендаций

Основной целью данных рекомендаций является предоставление подробной доказательной информации об обследовании больного с подозрением на ЗМП и ведении лиц с подтвержденным диагнозом. ЗМП является редкой разновидностью рака, при которой опухоль поражает плевру – тонкую оболочку, покрывающую легкие и внутреннюю поверхность грудной полости. Данные рекомендации сфокусированы на ЗМП, которая встречается гораздо чаще, чем МТ брюшной полости. По результатам Аудита мезотелиомы (2016) показано, что в Великобритании (2014) зарегистрировано 2 179 (97 %) случаев МТ плевры и только 70 (3 %) случаев перитонеальной МТ [1].

В ответ на требование Национальной службы здоровья Великобритании (*National Health Service*) (2007) опубликовано положение Британского торакального общества (БТО) по МТ [2]. Сейчас БТО это положение пересмотрено и сделан вывод, что оно более не соответствует требованиям, предъявляемым к современным клиническим рекомендациям

для врачей и других работников здравоохранения. В Положении (2007) содержался неполный обзор опубликованной к тому времени литературы, но к настоящему времени БТО получена аккредитация Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)) на разработку клинических рекомендаций. Комитетом БТО по стандартам медицинской помощи (КСМ, 2014) утверждена рабочая группа по разработке клинических рекомендаций, которую возглавили профессор Ник Маскелл (*Nick Maskell*) и доктор Ян Вулхаус (Ian Woolhouse).

Основной причиной развития МТ является ингаляционное воздействие асбеста – около 85 % всех случаев МТ у мужчин связаны с профессиональным контактом с асбестом. Использование асбестсодержащих материалов в Великобритании было запрещено в 1999 г., но латентный период между первым воздействием и развитием болезни очень длительный, обычно 30–40 лет.

Начиная с 1960-х годов, случаи МТ регистрировались регулярно. С того времени заболеваемость МТ непрерывно возрастает, и, согласно последним прогнозам, до конца текущего десятилетия МТ будет причиной примерно 2 500 смертей в год, после чего эта цифра начнет снижаться *(http://www.hse.gov.uk/Statistics/causdis/mesothelioma/mesothelioma.pdf)*.

Самая крупная база данных ЗМП в Великобритании берет свое начало из отчета Национального института рака легкого, в котором описаны случаи МТ (n = 8 740), диагностированной в больницах Англии и Уэльса (2008–2012) [3]. Средний возраст при постановке диагноза составил 73 года, 85 % больных были мужчинами, 67 % получали активное противоопухолевое лечение (ХТ, ЛТ, хирургическое лечение), средняя продолжительность жизни составила 9,5 мес. с выживаемостью в течение 1 и 3 лет 41 и 12 % соответственно. В отчете выявлена значительная вариабельность лечения и исходов в разных стационарах Великобритании, что подчеркивает потребность в доказательных рекомендациях для обеспечения высококачественной медицинской помощи всем пациентам с этим заболеванием.

Данные рекомендации предназначены прежде всего для медицинских работников, деятельность которых связана с Национальной службой здоровья Великобритании; однако при их написании была поставлена цель сделать их приемлемыми для международной клинической практики, поэтому они могут применяться во всех странах Европы и Америки. Учитывая природу ЗМП, основная часть рекомендаций должна предназначаться для специалистов вторичного звена медицинской помощи. В то же время распознавание симптомов, ведение и наблюдение больных относятся к компетенции врачей первичного звена.

Целевая аудитория:

- первичная медицинская помощь, врачи общей практики, медицинские сестры;
- медицинские работники пульмонологических, онкологических стационаров, отделений торакальной хирургии и паллиативной помощи;
- медицинские работники хосписов и социальных служб;
- медицинские сестры со специализацией по раку легкого и паллиативной помощи;
- радиологи;
- патологоанатомы.

Основные темы рекомендаций:

- эпидемиология и заболеваемость МТ в Великобритании и в мире;
- обследование больного с подозрением на ЗМП;
- особые ситуации, включая:
  - визуализацию;
  - гистологию / цитологию;
  - ведение больных с противопоказаниями к инвазивной диагностике.
- биомаркеры;
- многопрофильное ведение ЗМП;
- оптимальная практика ведения в онкологии;
- роль ХТ;
- место ЛТ;
- роль хирургических методов;
- рекомендации по паллиативной помощи при ЗМП;
- рекомендации по обеспечению пациентов информацией о заболевании, включая юридические и социальные аспекты;
- обзор новых лекарственных препаратов, которые могут войти в практику в ближайшие 5 лет;
- резюме основных рекомендаций по ведению лиц с ЗМП.

Темы, не вошедшие в рекомендации

Из данных рекомендаций исключена тема «Внеплевральная мезотелиома».

Ограничения данных рекомендаций

Для адекватного применения данных рекомендаций на практике медицинским работникам нужны клинические знания и опыт. Рекомендации не могут охватить всех ситуаций и не снимают с врача ответственности при принятии клинических решений.

Члены рабочей группы по разработке рекомендаций

Рабочую группу возглавляли 2 пульмонолога-консультанта: д-р Ян Вулхаус (*Ian Woolhouse*) и профессор Ник Маскелл (*Nick Maskell*). В Рабочую группу вошли пульмонологи, торакальные хирурги, клинические онкологи, радиологи, патологоанатомы и врачи первичного звена. В течение всего процесса разработки рекомендаций в рабочую группу входили представители пациентов. Для членов рабочей группы не требовалось обязательное членство в БТО.

Профессора Дин Феннелл (*Dean Fennell*) и д-р Джереми Стил (*Jeremy Steel*) представляли Ассоциацию врачей-онкологов (*Association of Cancer Physicians*). Д-р Антони Эди (*Anthony Edey*) представлял Британское общество визуализации грудной клетки

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

(*British Society of Thoracic Imaging*). Профессор Корин Февр-Финн (*Corinne Faivre-Finn*) представляла Британскую группу торакальной онкологии. Профессор Кейт Керр (*Keith Kerr*) представлял Королевскую коллегию патологоанатомов. Д-р Ян Вулхаус (*Ian Woolhouse*) представлял Королевскую коллегию врачей. Джон Эдвардс (*John Edwards*) и Апостолос Накас (*Apostolos Nakas*) представляли Общество кардиоторакальных хирургов. Профессор Корин Февр-Финн (*Corinne Faivre-Finn*) и д-р Антони Эди (*Anthony Edey*) представляли Королевскую коллегию радиологов. Д-р Тим Пил (*Tim Peel*) представлял Ассоциацию паллиативной медицины. Д-р Стив Холмс (*Steve Holmes*) представлял респираторное Общество первичной медицинской помощи Великобритании. Лиз Дарлисон (*Liz Darlison*) представляла Королевскую коллегию медицинских сестер. Д-р Грэхем Эбботт (*Graham Abbott*), Пауль Астл (*Paul Astle*) и Джон Джиллис (*John Gillies*) представляли интересы больных.

Раздел 2. Методология разработки клинических рекомендаций

Утверждение рабочей группы

Рабочая группа создана в июне 2014 г., первое совещание состоялось в октябре 2014 г. В процессе написания клинических рекомендаций рабочая группа в полном составе собиралась 6 раз и на протяжении всей встречи поддерживала тесные контакты с помощью телеконференций и электронной почты. В ноябре 2016 г. КСМ БТО проанализирован 1-й вариант рекомендаций, который с 22 марта до 24 апреля 2017 г. был доступен онлайн для общественных консультаций и всех заинтересованных сторон. Переработанный вариант проанализирован КСМ БТО в июне 2017 г., окончательный вариант одобрен в сентябре 2017 г.

Методология

Данные клинические рекомендации основаны на наиболее доказательных данных в соответствии с аккредитацией NICE. Методология написания данных рекомендаций строго соответствует критериям оценки качества рекомендаций и клинических исследований AGREE II (*www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/*). Руководство КСМ БТО по созданию клинических рекомендаций доступно на сайте *https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/*

Резюме ключевых вопросов и поиск литературы

В формате PICOT (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome and Time*) обсуждались следующие ключевые вопросы:

- Какие клинические симптомы прогнозируют наличие ЗМП?
- Какие методы визуализации позволяют лучше установить диагноз и стадировать болезнь при подозрении на ЗМП (по результатам РГ ОГК) и какие технические факторы особенно важны?
- Следует ли измерять биомаркеры в сыворотке или плевральной жидкости при ЗМП?
- Существует ли система стадирования ЗМП, которая определяет ведение больного и прогнозирует исходы?
- Какие факторы определяют прогноз и своевременность начала терапии при ЗМП?
- Какой цитопатологический подход позволяет поставить диагноз и определить подтип ЗМП?
- Может ли многопрофильная группа специалистов улучшить качество лечения больного с подозрением либо подтвержденным диагнозом ЗМП?
- Каковы критерии установления клинического диагноза ЗМП, если гистологическое исследование невозможно или неинформативно?
- Какова оптимальная стратегия ведения больных с плевритом, обусловленным ЗМП?
- Какова роль хирургического лечения при ЗМП?
- Какова роль системного противоопухолевого лечения при ЗМП?
- Какова роль ЛТ при ЗМП?
- Какое лечение или вмешательство наиболее эффективны для борьбы с симптомами при ЗМП?
- Какова роль сестринского ухода и каковы информационные потребности больных с подозрением или подтвержденным диагнозом ЗМП?
- Какова наиболее эффективная стратегия наблюдения больного ЗМП?

Для определения тематических рамок данных рекомендаций и формирования литературного поиска использовались принципы PICOT. Поиск литературы был проведен в декабре 2014 г. специалистами Университета Йорка (Великобритания). Поиск выполнялся в систематических электронных базах данных с целью выявления всех статей, которые потенциально могли бы быть включены в данные рекомендации. Использовались следующие базы данных: Библиотека систематических обзоров *Cochrane* (*Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR)), Библиотека абстрактов обзоров эффектов (*Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE)), База данных оценки технологий здравоохранения (*Health Technology Assessment Database* (HTA)), Центральный регистр контролируемых исследований *Cochrane* (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)), *Medline и Medline In-Process, Embase* и *PubMed* (см. Приложение 1 в дополнительных онлайн-материалах).

Поиск был ограничен статьями, опубликованными на английском языке. В ходе поиска выявлено 6 173 абстракта. Второй поиск был выполнен в июле 2016 г. для выявления статей, опубликованных в 2014–2016 гг., найдено еще 1 038 ссылок. Также в список включались дополнительные ссылки из личных архивов.

Оценка доказательств

Первоначально из полученного списка литературы были удалены письма, материалы конференций и новостные статьи. Д-р Ян Вулхаус (*Ian Woolhouse*)

и профессор Ник Маскелл (*Nick Maskell*) прочитали оставшиеся 5 129 абстрактов, выбрали наиболее соответствующие теме рекомендаций и распределили 950 отобранных абстрактов по клиническим вопросам. Для второго этапа поиска литературы число абстрактов было сокращено до 582. Все они были прочитаны д-ром Я.Вулхаусом (*Ian Woolhouse*) и профессором Н.Маскеллом (*Nick Maskell*); 44 абстракта были распределены по клиническим вопросам. Для работы над каждым клиническим вопросом все члены КСМ БТО также были разделены на небольшие подгруппы.

Каждый абстракт был прочитан и признавался пригодным для конкретного раздела рекомендаций как минимум 2 членами рабочей группы. Статьи исключались из анализа в следующих случаях:

- если статья не соответствовала клиническим вопросам;
- если статья представляла собой описание серии наблюдений, состоящей менее чем из 20 клинических случаев, хотя это не всегда было критерием исключения (учитывался профессиональный уровень статьи и обсуждались несколько серий случаев меньшего размера).
- если полный текст статьи был написан не на английском языке.

Для всех абстрактов, соответствующих или потенциально соответствующих темам рекомендаций, находился полный текст статьи. Каждая статья оценивалась как минимум 2 членами каждой подгруппы с использованием критериев Шотландской межколлегиальной организации по разработке клинических рекомендаций (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)) (табл. 1, 2). Для каждой статьи заполнялась таблица доказательств в соответствии с принципами качественной практики. Каждая отобранная статья обсуждалась на совещаниях членов рабочей группы, где вырабатывалось единое мнение. Таблицы доказательств приведены в Приложении 2 дополнительных онлайн-материалов.

С самого начала работы над клиническими рекомендациями было понятно, что по некоторым клиническим проблемам существует очень мало высококачественных доказательств. В таких случаях обсуждались доказательства низкого качества, а также мнения экспертов, высказанные ими во время совещаний.

Качество доказательств оценивалось членами рабочей группы по следующим параметрам:

- каким образом полученные доказательства могут быть использованы в данных клинических рекомендациях с учетом целевой аудитории;
- насколько доказательства могут быть обобщены и экстраполированы на целевую популяцию больных в рамках данных клинических рекомендаций;
- насколько полученные доказательства стабильны;
- как данные рекомендации могут использоваться в условиях реальной клинической практики с учетом ресурсов здравоохранения и опыта врачей.

При разработке данных рекомендаций не учитывалась экономическая эффективность и не проводился углубленный экономический анализ. Однако члены рабочей группы должны были принять во внимание любые возможные препятствия при внедрении рекомендаций в клиническую практику.

Рекомендации оценивались по силе лежащих в их основе доказательств – от A до D согласно табл. 2. В соответствии с принципами SIGN при необходимости рассматривались даже «негативные» доказательства, но только в случаях, когда отсутствовали «положительные» публикации. Любая рекомендация, основанная на таких доказательствах, приравнивалась к классу D. При отсутствии доказательных

Таблица 1
Уровни доказательства SIGN
Table 1
SIGN levels of evidence

Уровень доказательств	Критерии
1^{++}	Высококачественные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1^{+}	Хорошо выполненные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1^{-}	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2^{++}	Высококачественные систематические обзоры исследований случай–контроль или когортных исследований, высококачественные исследования случай–контроль или когортные исследования с очень низким риском сопутствующих вмешательств и систематических ошибок, но высокой вероятностью причинно-следственной связи
2^{+}	Хорошо выполненные исследования случай–контроль или когортные исследования с низким риском сопутствующих вмешательств и систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2^{-}	Исследования случай–контроль или когортные исследования с высоким риском сопутствующих вмешательств и систематических ошибок и с высоким риском отсутствия причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования, например, описания клинических случаев или серий случаев
4	Мнение экспертов

Примечание: SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – Шотландская межколлегиальная организация по разработке клинических рекомендаций; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование..

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

Таблица 2
Классы рекомендаций SIGN
Table 2
SIGN grades of recommendations

A	Как минимум 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1^{++} и непосредственно применимые к целевой популяции или Комплекс доказательств, состоящий преимущественно из исследований, оцененных как 1^{+}, непосредственно применимых к целевой популяции и в целом демонстрирующих стабильность результатов
B	Комплекс доказательств, состоящий преимущественно из исследований, оцененных как 2^{++}, непосредственно применимых к целевой популяции и в целом демонстрирующих стабильность результатов или Доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1^{++} или 1^{+}
C	Комплекс доказательств, состоящий преимущественно из исследований, оцененных как 2^{+}, непосредственно применимых к целевой популяции и в целом демонстрирующих стабильность результатов или Доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2^{++}
D	Доказательства уровня 3 или 4 или Доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2^{+}
	Принципы качественной практики
	Рекомендации качественной практики, основанные на клиническом опыте членов рабочей группы

Примечание: SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – Шотландская межколлегиальная организация по разработке клинических рекомендаций; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

исследований использовались принципы качественной практики, однако членами рабочей группы были подчеркнуты важные практические моменты, при соблюдении которых может быть улучшено качество медицинской помощи.

Пересмотр и обновление рекомендаций

В соответствии с политикой БТО, данные рекомендации могут быть пересмотрены КМС в течение 5 лет после публикации.

Декларация интересов

Всеми членами рабочей группы ежегодно в период работы над рекомендациями заполнялась Декларация интересов БТО. Подробную форму Декларации можно найти в центральном офисе БТО. Декларация интересов была непременным пунктом повестки дня при каждом совещании рабочей группы.

Заинтересованные стороны

Заинтересованные стороны были определены в начале работы над рекомендациями и при необходимости в соответствующие общества и организации направлялась просьба о делегировании сотрудника для включения в состав рабочей группы. После представления рекомендаций для публичного обсуждения все заинтересованные стороны были проинформированы об этом.

Раздел 3. Клинические симптомы, при выявлении которых прогнозируется наличие мезотелиомы

Клинические признаки, типичные для МТ, изучались в единичных исследованиях. Большинство таких исследований носили ретроспективный характер описаний серий наблюдений, основанных на анкетировании. Такой дизайн исследования сопряжен с серьезными искажениями из-за ретроспективного сбора информации и затрудняет интерпретацию результатов.

В опубликованных исследованиях авторами стабильно описывались следующие факторы риска и клинические признаки:

- преобладание мужчин среди больных ЗМП в связи с профессиональными воздействиями [4];
- высокий риск развития ЗМП отмечается у работников предприятий по производству асбестовых листов, асбестосодержащей ткани для автомобильных тормозных лент, судостроительных и судоремонтных верфей, электриков, слесарей-водопроводчиков и прачечных, а также при выполнении строительных работ и работ по демонтажу зданий [5];
- прогнозируемый риск развития МТ в течение жизни в Великобритании у мужчин, рожденных в 1940-х гг., которые > 10 лет до достижения 30-летнего возраста работали в следующих профессиях, составляет: для плотников – 5,9 %, для слесарей-водопроводчиков, электриков и маляров – 2 %, для других строительных профессий – 0,8 % [6];
- к воздействию асбеста, не связанному с профессиональной деятельностью, относятся: опосредованное воздействие через родственников или членов семьи, проживание вблизи асбестового завода, воздействие асбеста (слабое) из окружающей среды [4]. Риск развития ЗМП выше при воздействии амфибола (коричневый и голубой асбест), чем хризотила (белый асбест – наиболее распространенная форма) [7]. Средний период между воздействием асбеста и развитием заболевания составляет 40 лет для МТ плевры и 46 лет – для перитонеальной МТ [4];

- описаны редкие семейные случаи МТ, обусловленные мутацией гена протеина-1 (BAP1), связанного с раком молочной железы [8].

Симптомы

Наиболее частыми симптомами являются боль в грудной клетке и одышка, однако частота этих симптомов в исследованиях различается. В качестве других симптомов рассматриваются снижение массы тела, лихорадка и потливость [4, 9, 10] (табл. 3).

Доказательства

Часто отмечается плевральный выпот. Частота других симптомов (например, пальпируемые лимфатические узлы (ЛУ)) может меняться [10]. Правосторонняя локализация преобладает в соотношении 1,6 : 1. Частично это может быть связано с большей площадью плевры правого гемиторакса [4].

Как правило, первым исследованием при подозрении на МТ становится РГ ОГК. В рекомендациях NICE по обследованию больного при подозрении на рак определяется время выполнения РГ ОГК при подозрении на МТ (табл. 4). Членами рабочей группы отмечено, что курение и деформация ногтевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек чаще встречаются при раке легкого, чем при МТ.

Профессиональный контакт с асбестом удается выявить у большинства больных ЗМП. К профессиям с высоким риском относятся судостроение, строительство и демонтаж строений, в т. ч. ремонт бойлеров, а также работа плотником или электриком. *Уровень доказательств – 2⁻*.

При ЗМП специфичные симптомы отсутствуют. Чаще всего при первом обращении к врачу больные

Таблица 3
Симптомы злокачественной мезотелиомы плевры при первом обращении к врачу по данным наблюдений (n = 90) [10]
Table 3
Symptoms at initial presentation in 90 evaluable cases of malignant pleural mesothelioma [10]

Симптом	Число случаев, *n* (%)
Боль:	62 (69)
• неплевральная	56
• плевральная	6
Одышка	53 (59)
Лихорадка, озноб, потливость	30 (33)
Слабость, утомляемость, недомогание	30 (33)
Кашель	24 (27)
Снижение массы тела	22 (24)
Анорексия	10 (11)
Ощущение тяжести в грудной клетке	6 (7)
Охриплость голоса	3 (3)
Быстрая насыщаемость при еде	2 (2)
Миалгии	2 (2)
Другие*	

Примечание: * – к другим симптомам относятся афония, дисфагия, вздутие живота, ощущение давления в эпигастрии справа, тошнота, неприятный вкус во рту, сердцебиение, головная боль (по 1 на каждый симптом).

Таблица 4
Критерии NICE. Диагностические критерии злокачественной мезотелиомы плевры [185]
Table 4
NICE NG 12. Referral criteria for suspected malignant pleural mesothelioma [185]

РГ ОГК должна быть выполнена в течение 2 нед. для исключения МТ у больных 40 лет и старше, если у них отмечается:
≥ 2 перечисленых далее необъяснимых симптомов
или
как минимум 1 необъяснимый симптом и курение когда-либо в течение жизни
или
как минимум 1 необъяснимый симптом и контакт с асбестом:
• кашель
• утомляемость
• одышка
• боль в грудной клетке
• снижение массы тела
• потеря аппетита (согласно NICE, 2015)
РГ ОГК должна быть выполнена в течение 2 нед. для исключения мезотелиомы у больных 50 лет и старше, если у них отмечается хотя бы один из следующих признаков:
• деформация ногтевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек
• клинические симптомы, типичные для заболевания плевры (согласно NICE, 2015)

Примечание: РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; МТ – мезотелиома; NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования; NICE (2015): *Suspected cancer: recognition and referral*. Доступно на: *www.nice.org.uk/guidance/ng12*. Все права защищены. Рекомендации NICE подготовлены Национальной службой здоровья (NHS) Великобритании. Все рекомендации NICE подлежат регулярному пересмотру и могут быть обновлены или отозваны. NICE не несет ответственности за использование содержания рекомендаций NICE в данном документе.

жалуются на боль в грудной клетке и одышку. Реже встречаются снижение массы тела, утомляемость, лихорадка и кашель. *Уровень доказательств – 2⁻*.

При первом обращении чаще всего выявляется плевральный выпот. Лимфаденопатия и деформация ногтевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек встречаются у < 1 из 10 больных ЗМП. *Уровень доказательств – 2⁻*.

Рекомендации

- Диагноз ЗМП не следует исключать только на основании клинических симптомов и результатов врачебного осмотра (класс D).
- Согласно рекомендациям NICE, больным с клиническими симптомами, подозрительными в отношении ЗМП, рекомендуется провести неотложную РГ ОГК (класс D).
- Всех больных с результатами РГ ОГК, подозрительными в отношении ЗМП, следует направить на консультацию к специалисту. Больных с персистирующими симптомами и воздействием асбеста в анамнезе следует направлять на консультацию для дальнейшего обследования даже при нормальной РГ ОГК (класс D).
- Следует тщательно собрать информацию обо всех местах работы пациента в течение его жизни. Это важно для установления опосредованного воз-

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

действия при наличии родственников или членов семьи, имевших профессиональный контакт с асбестом (класс D).

Раздел 4. Система стадирования заболевания

IASLC опубликовано предложение по пересмотру характеристик TNM для ЗМП (2016) по результатам международного многоцентрового когортного исследования [11]. В исследование были включены больные с впервые диагностированной (цитологически или гистологически) ЗМП. Проанализирована информация о продолжительности заболевания, сопутствующих заболеваниях, лечении и выживаемости, демографические данные. Базу данных составили данные больных (n = 1 987) с морфологически подтвержденным диагнозом ЗМП из 19 центров, расположенных на 4 континентах. Стадия заболевания определялась только клинически (n = 509), имелись также патоморфологические данные для стадирования (n = 836) (например, на основании хирургических данных) и данные для установления как клинической, так и патоморфологической стадии (n = 642). Для категорий TNM анализировалась выживаемость в соответствии с 8-й версией системы стадирования. Категории TNM модифицированы для более точного прогноза. Клинические и патоморфологические стадии T1a и T1b были объединены в стадию T1. Клиническая и патоморфологическая стадии N1 и патоморфологическая стадия N2 были объединены в 1 стадию N, включившую метастазы в ипсилатеральные внутригрудные ЛУ (N1). ЛУ, ранее характеризуемые как N3, были переклассифицированы в N2. Категория M осталась без изменений (табл. 5).

Таблица 5
Стадии злокачественной мезотелиомы плевры в соответствии с 8-й версией AJCC / UICC [11]
Table 5
Eighth edition AJCC / UICC staging for malignant pleural mesothelioma [11]

Стадия	Описание
Первичная опухоль (T)	
Tx	Первичную опухоль невозможно оценить
T0	Данные о первичной опухоли отсутствуют
T1	Опухоль ограничена ипсилатеральной париетальной ± висцеральной ± медиастинальной ± диафрагмальной плеврой
T2	Опухоль распространяется на каждую ипсилатеральную поверхность плевры (париетальную, медиастинальную, диафрагмальную и висцеральную) при наличии как минимум одного из следующих признаков: • вовлечение диафрагмальных мышц • распространение на подлежащую легочную паренхиму, если опухоль расположена на висцеральной плевре
T3	Описывает локальную распространенную, но потенциально резектабельную опухоль. Опухоль распространяется на все плевральные поверхности на стороне поражения (париетальную, висцеральную, медиастинальную и диафрагмальную) при наличии как минимум одного из следующих признаков: • вовлечение внутригрудной фасции • распространение на медиастинальную жировую ткань • одиночная, полностью резектабельная опухоль, распространяющаяся на мягкие ткани грудной клетки • нетрансмуральное вовлечение перикарда
T4	Описывает локальную распространенную технически нерезектабельную опухоль. Опухоль распространяется на все плевральные поверхности на стороне поражения (париетальную, висцеральную, медиастинальную и диафрагмальную) при наличии как минимум одного из следующих признаков: • распространение опухоли диффузное или в виде множественных очагов на грудную стенку с сопутствующей деструкцией ребер или без таковой • непосредственное трансдиафрагмальное распространение опухоли на перитонеальную оболочку • непосредственное распространение опухоли на плевру контралатерального легкого • непосредственное распространение опухоли на органы средостения • непосредственное распространение опухоли на позвоночник • опухоли, распространяющиеся на внутреннюю поверхность перикарда с перикардиальным выпотом или без такового • либо опухоли с вовлечением миокарда
Регионарные ЛУ (N)	
Nx	Регионарные ЛУ невозможно оценить
N0	Отсутствуют метастазы в регионарные ЛУ
N1	Метастазы в ипсилатеральные бронхопульмональные ЛУ, ЛУ средостения или корней легких (включая интермаммарные, перидиафрагмальные, перикардиальные скопления жировой ткани или интеркостальные ЛУ)
N2	Метастазы в контралатеральные медиастинальные, ипси- или контралатеральные надключичные ЛУ
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Выявлены отдаленные метастазы

Примечание: AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) – Американское объединенное онкологическое общество; UICC (*Union for International CancerControl*) – Международный союз по борьбе с раком; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ЛУ – лимфатические узлы; перепечатано из: *Rusch V.W. et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (12): 2112–2119.

Таблица 6
Стадии TNM, предложенные в 8-й версии системы стадирования злокачественной мезотелиомы плевры в сравнении с 7-й версией [11]
Table 6
TNM stage groupings proposed for the eighth edition of MPM staging system relative to those used in the seventh edition [11]

	N0		N1 / N2	N1	N3	N2
Стадия	7-я версия	8-я версия	7-я версия	8-я версия	7-я версия	8-я версия
T1	I (A, B)	IA	III	II	IV	IIIB
T2	II	IB	III	II	IV	IIIB
T3	II	IB	III	IIIA	IV	IIIB
T4	IV	IIIB	IV	IIIB	IV	IIIB
M1	IV	IV	IV	IV	IV	IV

Примечание: Перепечатано из: *Rusch V.W. et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. J. Thorac. Oncol. 2016;* 11 (12): 2112–2119.

Предложенная новая классификация TNM приведена в табл. 6. На рис. 1 показаны кривые выживаемости для каждой стадии новой классификации. При сравнении прогностической ценности новых стадий выявлен статистически достоверный риск неблагоприятного исхода (HR) для стадий IB *vs* IA; IIIA *vs* II; IV *vs* IIIB.

Специалистами женской больницы Бригхэма предложена своя система стадирования, альтернативная системе AJCC / UICC [12]. Эта альтернативная система основана на результатах ЭППЭ у больных ЗМП, но она не имеет повсеместного распространения, и эти предложения не включены в систему AJCC / UICC.

По данным Национального аудита по мезотелиоме (2016) сообщается, что стадия была определена только у 42 % больных МТ, диагностированной в 2014 г. [1].

Доказательства

Согласно предложенной 8-й версии системы стадирования IASLC TNM прогнозирует выживаемость у больных ЗМП как при хирургическом, так и при консервативном лечении. *Уровень доказательств – 3.*

Рекомендации

- Рекомендуется определять стадию ЗМП в соответствии с 8-й версией системы стадирования IASLC (класс D).

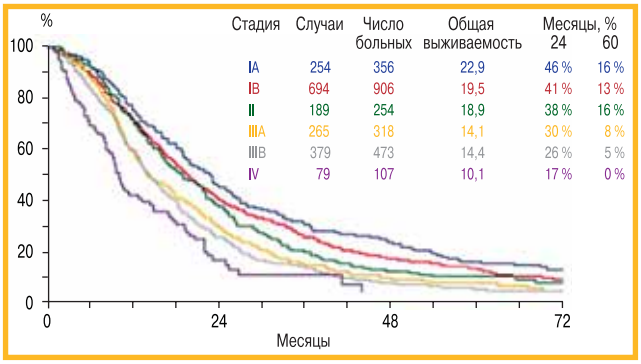

Рис. 1. Общая выживаемость в соответствии со стадией заболевания [11]
Figure 1. Overall survival according to best stage (proposed eighth edition) [11]

Раздел 5. Использование визуализационных методов диагностики и стадирования

При поиске литературы выявлен большой объем доказательств роли некоторых визуализационных методов в диагностике и стадировании ЗМП – ультразвукового исследования (УЗИ), КТ, ПЭТ, ПЭТ-КТ и МРТ.

Много исследований выполнено в материковой Европе и Северной Америке и только несколько – в Великобритании. Визуализационные показатели ЗМП сходны во всем мире, а демографические характеристики больных, включенных в эти исследования, аналогичны таковым у пациентов из Великобритании (преобладание мужчин, возраст старше 50 лет). Таким образом, было решено, что собранные доказательства могут применяться и в популяции больных Великобритании.

Доказательства по диагностическим визуализационным методам

В большинстве исследований с помощью визуализационных методов оценивалась возможность дифференцирования доброкачественных и злокачественные заболеваний плевры в целом, но не конкретно ЗМП. В многочисленных исследованиях показано значение КТ, ПЭТ-КТ и МРТ при обследовании больных с подозрением на опухоли плевры [13]. В этих исследованиях выработаны четкие морфологические характеристики злокачественных опухолей плевры по данным КТ и МРТ [14–17], которые суммированы в табл. 7, а также опубликованы данные об их чувствительности и специфичности [18–22].

Злокачественные опухоли плевры, как правило, односторонние. Двустороннее поражение встречается редко, всего в 3 % случаев [15]. В 94 % случаев злокачественных опухолей плевры наблюдается плевральный выпот на стороне поражения. Однако бывает непросто дифференцировать ЗМП и метастатическое поражение плевры. При одновременном поражении легочной паренхимы либо увеличении ЛУ средостения или корней легких более вероятно метастатическое поражение плевры [21]. Наличие плевральных утолщений и наложений как показате-

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

Таблица 7
Диагностическая точность различных методов визуализации при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний плевры
Table 7
Diagnostic accuracy of different imaging modalities for diagnosing malignant vs benign pleural disease

Морфологический признак	Метод визуализации	Чувствительность, %	Специфичность, %
Утолщение плевры > 1 см	КТ	35–47	64–94
	УЗИ		
	КТ	42 (95%-ный ДИ – 26–61)	95 (95%-ный ДИ – 74–99)
Узловые образования плевры	МРТ	37–48	86–97
	УЗИ	42 (95%-ный ДИ – 26–61)	100 (95%-ный ДИ – 82–100)
Инфильтрация грудной стенки и / или диафрагмы	КТ	17–29	100
	МРТ	44	100
Поражение медиастинальной плевры	КТ	70–74	83–93
		77	93
Узловые образования междолевой плевры	КТ	10	100

Примечание: КТ – компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; ДИ – доверительный интервал.

лей предшествующего воздействия асбеста само по себе не является признаком злокачественности, при этом плевральный выпот может быть результатом доброкачественного заболевания плевры, связанного с воздействием асбеста.

ПЭТ-КТ может предоставить диагностическую информацию в дополнение к морфологическим исследованиям. Обычно участки патологического утолщения плевры, вызванного злокачественным поражением, характеризуются повышенным накоплением препарата (SUV_{max}) [23, 24]. Таким образом, используя пороговое значение SUV_{max} > 2,0, можно надежно дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания плевры (чувствительность – 88–100 %, специфичность – 88–92 %) [25–27]. В метаанализе 11 исследований ПЭТ-КТ суммарная чувствительность этой методики составила 95 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 92–97 %), а специфичность – 82 % (95%-ный ДИ – 76–88 %) для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных поражений плевры [28]. Описаны также ложноположительные результаты ПЭТ-КТ, связанные с малым объемом опухоли или с низким пролиферативным индексом, например при ранних стадиях эпителиоидной МТ. Кроме того, ложноположительные результаты возможны при воспалительных заболеваниях, туберкулезном плеврите, парапневмонических выпотах и после талькового плевродеза. В исследовании [29] с участием больных, перенесших тальковый плевродез, специфичность ПЭТ-КТ была значительно ниже (35,3 %), чем в других исследованиях, из-за большого числа ложноположительных результатов.

При использовании МРТ подчеркивается возможность дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания плевры. Злокачественные утолщения плевры характеризуются неоднородной гиперинтенсивностью сигнала на Т2-взвешенных изображениях протонной плотности и усилением сигнала на Т1-взвешенных изображениях после введения гадолиния, в отличие от доброкачественных поражений плевры, которые в обоих случаях дают слабый сигнал. При сочетании этих характеристик сигнала с морфологией и наличием плеврального утолщения > 1 см точность МРТ для дифференцировки доброкачественных и злокачественных заболеваний плевры повышалась в 1 исследовании до 100%-ной чувствительности и 95%-ной специфичности (95%-ный ДИ не указан) [30]. В более поздних исследованиях подчеркивается потенциальная ценность диффузионно-взвешенной МРТ для дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными заболеваниями плевры: более низкий измеряемый коэффициент диффузии (*Apparent Diffusion Coefficient*) больше характерен для злокачественных поражений плевры [31, 32]. *Coolen et al.* также использовалась диффузионно-взвешеннвя МРТ при исследовании злокачественных заболеваний плевры, при этом получено, что неоднородное ограничение диффузии в плевральных утолщениях позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные заболевания плевры с чувствительностью 92,5 % (95%-ный ДИ – 84–97 %) и специфичностью 79 % (95%-ный ДИ – 62–89 %) [33]. *R.R.Gill et al.* показано, что у лиц с эпителиоидной ЗМП измеряемый коэффициент диффузии значительно выше, чем при неэпителиоидной ЗМП, а пороговое его значение 1,1 может разграничить эпителиоидную и саркоматоидную ЗМП с чувствительностью 60 % и специфичностью 94 % (95%-ный ДИ не указан) [32]. Эти результаты перспективны, но пока не валидизированы в проспективных исследованиях и, что важно, их значение при атипичных или спорных результатах КТ остается неясным.

Доказательства по стадированию

Роль различных методов при определении стадии ЗМП оценивалась в 17 исследованиях [25, 34–49]. Кроме этого, найдены 1 систематический обзор [50] и 1 метаанализ [51]. В некоторой степени все визуализационные методы имеют ограниченную точность по сравнению с «золотым стандартом» стадирования

по послеоперационному гистологическому исследованию и медиастиноскопической биопсии ЛУ. Однако оценка этих ограничений затруднительна из-за достаточно редко применяемой хирургической резекции, а также из-за выбора других визуализационных методов в качестве стандарта для сравнения в большинстве исследований.

Несмотря на преимущества КТ в целом, при первоначальном обследовании больного с подозрением на МТ показатели КТ являются недостаточно информативными для определения стадии заболевания по сравнению с другими визуализационными методами. Особенно плохо при КТ выявляется стадия Т4, при которой необходимо оценить инвазию опухоли в мягкие ткани – диафрагму и грудную стенку. При КТ также плохо оценивается состояние ЛУ, в частности, при стадиях N2 и N3. В исследовании [35] у 37 % больных стадия была завышена по сравнению с ПЭТ.

Роль МРТ также ограничена при определении стадии ЗМП [34, 36, 37, 39, 41, 42, 48]. Однако точность МРТ выше, чем КТ, если требуется разграничить опухоль и мягкие ткани. Так, чувствительность и специфичность МРТ при II стадии заболевания составляют 87,5 и 87,5 %, при III стадии – 91 и 100 % благодаря возможности диагностировать инвазию в мягкие ткани грудной стенки, внутригрудную фасцию, диафрагму и медиастинальную жировую ткань [36]. Краткое резюме приведено в табл. 8.

Следует отметить, что хотя *C.Plathow et al.* [36] и получены 100%-ная точность и более низкая частота разногласий специалистов по имидж-диагностике при стадировании ЗМП с помощью ПЭТ-КТ *vs* КТ и МРТ, в других небольших исследованиях результаты были различными.

С практической точки зрения КТ (с плевральным усилением) остается основным визуализационным методом при диагностике и стадировании ЗМП. Во многих центрах при первоначальном КТ-сканировании в рутинном порядке делают одновременно КТ брюшной полости и малого таза, тогда как в других к полному КТ-сканированию прибегают только по результатам других диагностических тестов.

Доказательства

Диагностическая точность КТ при диагностике злокачественных заболеваний плевры в целом составляет 68–97 %, специфичность – 78–89 %. *Уровень доказательств – 3.*

К ультразвуковым и КТ-признакам злокачественных заболеваний плевры относятся утолщение плевры > 1 см, узловые утолщения плевры, утолщение медиастинальной плевры и узловые поражения междолевой плевры. *Уровень доказательств – 3.*

К признакам, более типичным для ЗМП, чем для метастатического поражения плевры, относятся плевральные наложения, вовлечение в процесс междолевой плевры, отсутствие поражения легочной паренхимы. *Уровень доказательств – 3.*

Специфичность и чувствительность ПЭТ-КТ при диагностике злокачественных заболеваний плевры составляют в целом 35–100 и 88–95 % соответственно. *Уровень доказательств – 2⁺.*

Ложноположительные результаты ПЭТ-КТ нередко встречаются при туберкулезном плеврите, воспалительных заболеваниях плевры и после талькового плевродеза. *Уровень доказательств – 3.*

Специфичность и чувствительность МРТ при диагностике злокачественных заболеваний плевры составляют в целом 73–95 и 60–100 % соответственно. *Уровень доказательств – 2⁻.*

Точность КТ при стадировании ЗМП с использованием современных систем стадирования ограничена. *Уровень доказательств – 3.*

При проведении МРТ лучше, чем при КТ, выявляются инвазия опухоли в диафрагму и стадия заболевания Т3 (инвазия в мышцы, кости, медиастинальную жировую ткань), однако отмечается ограниченная чувствительность при диагностике состояния ЛУ (стадия N). *Уровень доказательств – 3.*

При ПЭТ-КТ стадия ЗМП определяется более точно и с более высокой чувствительностью по всем 3 критериям (TNM), чем при КТ и МРТ. *Уровень доказательств – 2⁺.*

Рекомендации

- При подозрении на ЗМП начальным методом визуализации должна быть КТ грудной клетки с контрастированием (в режиме, пригодном для оценки плевры) (класс D).
- ПЭТ-КТ не рекомендуется для первичной диагностики ЗМП у больных с предшествующим тальковым плевродезом. ПЭТ-КТ должна применяться с осторожностью в популяциях

Таблица 8
Чувствительность и специфичность компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии при стадировании мезотелиомы [36]
Table 8
Showing the sensitivity and specificity of CT, MRI and positron emission tomography (PET)-CT in mesothelioma staging [36]

Метод визуализации	Стадия II		Стадия III	
	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
КТ	100	69,2	75	100
МРТ	87,5	87,5	91	100
ПЭТ-КТ	100	100	100	100

Примечание: КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

с высокой распространенностью туберкулеза (класс D).
- Если определение стадии опухоли T может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется МРТ (класс D).
- Если отсутствие отдаленных метастазов может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется ПЭТ-КТ (класс D).

Раздел 6. Патоморфологический диагноз

Диагностика ЗМП может быть сложна из-за разнообразных морфологических проявлений опухоли, которая может походить на другие эпителиальные или саркоматоидные опухоли. Оптимальный метод биопсии плевры описан в последних клинических рекомендациях БТО по заболеваниям плевры (*https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/*), в связи с чем в настоящем документе этот вопрос не рассматривается.

В клинических рекомендациях БТО по заболеваниям плевры кратко отмечено следующее:
- у больных с плевральным выпотом, сопровождающимся клиническими симптомами, при отрицательном или неопределенном результате диагностической плевральной пункции следующим диагностическим методом должна стать торакоскопия (под местной анестезией или ВТС); эта относительно несложная процедура при необходимости позволяет одновременно выполнить плевродез;
- если при КТ ОГК с контрастным усилением выявляется локальное патологическое изменение плевры (с плевральным выпотом или без такового), рекомендуется игольная биопсия плевры как высокоинформативный метод с низкой частотой осложнений. В частности, эта методика может применяться у больных, у которых выполнение торакоскопии невозможно.

Гистологические признаки ЗМП доступно описаны в классификации плевральных опухолей ВОЗ [52] и клинических рекомендациях Международной группы экспертов по мезотелиоме [53] и поэтому не будут рассматриваться в настоящем документе. В британском Национальном аудите по мезотелиоме подчеркивается важность определения гистологического подтипа опухоли, поскольку неэпителиоидный гистологический подтип связан со значительно более короткой выживаемостью [1]. В табл. 9 приведены основные подтипы МТ и их характерные гистологические признаки.

Таблица 9
Подтипы мезотелиомы
Table 9
Mesothelioma subtypes

Эпителиоидный	Бифазный	Саркоматоидный
Тубулопапиллярный	Любые сочетания	Клеточный сториформный
Светлоклеточный		Десмопластический
Аденоматоидный		Лейомиоидный
Солидный		Лимфогистиоцитоидный
Мелкоклеточный		
Плейоморфный		

При поиске литературы выявлено 176 статей по применению дополнительных диагностических методов, которые могут помочь в диагностике ЗМП. Некоторые статьи не были включены в анализ в силу давности написания, малой доступности диагностических методов, небольшого числа случаев или невозможности получить данные. В итоге в данный обзор включены 70 статей, представляющих собой ретроспективные серии наблюдений. Число наблюдений в статьях составляет от 23 до 596, данные при этом весьма неоднородны. Чаще всего в качестве дополнительного метода диагностики использовался метод ИГХ. Среди других методов применялись электронная микроскопия, хромосомный анализ, экспрессия микроРНК, метилирование ДНК, экспрессия мРНК с помощью чипов, биохимический анализ плевральной жидкости, цитофлюориметрия, проточная цитометрия и флюоресцентная *in situ* гибридизация (*fluorescence in situ hybridization* (FISH)).

Качество выявленных доказательств значительно различалось. Некоторые нестандартные диагностические подходы описывались в единственной статье и не сравнивались ни с какими другими. В некоторых исследованиях оставалось неясным происхождение опухоли, в третьих использовался аутопсийный материал. Во многих других исследованиях, особенно опубликованных до 1990 г., применялись клоны первичных антител или другие методики ИГХ, которые в настоящее время уже не применяются. В более поздних исследованиях, как правило, использовались современные реактивы, доступные в Великобритании.

Резюме доказательств по отдельным иммуногистохимическим маркерам

Информация о многих ИГХ-маркерах, их чувствительности и специфичности суммированы в табл. 10. Следует заметить, что чувствительность и специфичность многих из этих маркеров снижаются при саркоматоидной ЗМП, которая нередко не экспрессирует никакие из типичных «мезотелиальных» маркеров. В такой ситуации единственным характерным признаком может быть экспрессия цитокератина, которая информативна, но неспецифична. Таким образом, ИГХ-маркеры являются ненадежным параметром при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний плевры.

Дополнительные методики

Для дифференцирования реактивного плеврального выпота и ЗМП у больных (n = 60) *D.Wu et al.* [54] использовалась p16 FISH. Гомозиготная и гетерозиготная делеция p16 не встречалась при фиброзном плеврите, но выявлялись у 66,7 % лиц с эпителиоидной ЗМП, 87,5 % больных с бифазной ЗМП и 100 % пациентов с саркоматоидной ЗМП, что свидетельствует о возможностях этого маркера дифференци-

Таблица 10
Иммуногистохимические маркеры
Table 10
Summary of immunohistochemistry markers

Маркер	Иммунореактивность при мезотелиоме (окраска)	Материал	Чувствительность, %	Источник	Специфичность, %	Источник
Кальретинин	Положительная	Гистологический	89–100	[186–201]	61–95	[186–201]
Тромбомодулин	Положительная	Гистологический	52–100	[186–188, 190–192, 194, 198, 202–210]	56–98	[186–188, 190–192, 194, 198, 202–210]
		Цитологический	67–86	[206, 207]	36–47,5	[206, 207]
CK5/6	Положительная	Гистологический	89–100	[186–189, 191, 194, 211]	58–97	[186–189, 191, 194, 211]
MOC31	Отрицательная	Гистологический	89–94	[186, 189, 195, 212]	86–90	[186, 189, 195, 212]
		Цитологический	88	[213]	76	[213]
BerEp4	Отрицательная	Гистологический	84–97	[186, 190, 191, 195, 196, 205, 208, 212, 214]	65–100	[186, 190, 191, 195, 196, 205, 208, 212, 214]
		Цитологический	71–84	[206, 213, 215, 216]	83–100	[206, 213, 215, 216]
CEA	Отрицательная	Гистологический	90–100	[186, 187, 190–192, 195–197, 203, 205, 212, 214, 217, 218]	53–97	[186, 187, 190–192, 195–197, 203, 205, 212, 214, 217, 218]
		Цитологический	71–100	[206, 213, 215, 216]	42–100	[206, 213, 215, 216]
TTF-1	Отрицательная	Гистологический	93–100	[187, 191, 195, 197, 219, 220]	53–77	[187, 191, 195, 197, 219, 220]
CAM 5.2	Положительная	Гистологический	97–100	[187, 195, 196, 200, 205, 214]	0–1,5	[187, 195, 196, 200, 205, 214]
EMA	Положительная (клеточная мембрана)	Гистологический	74,5–90	[187, 190, 191, 193, 195, 205, 214, 221]	7–87	[187, 190, 191, 193, 195, 205, 214, 221]
		Цитологический	58–78	[206, 215, 216]	8–99	[206, 215, 216]
Leu-M1	Отрицательная	Гистологический	94–100	[196, 203, 214]	53–77	[196, 203, 214]
		Цитологический	86	[213, 215]	65	[213, 215]
Виментин	Положительная	Гистологический	60–85	[190, 203, 205, 214, 217]	64–98	[190, 203, 205, 214, 217]
		Цитологический	79–84	[206, 215]	38–50	[206, 215]
HBME-1	Положительная	Гистологический	59–100	[187, 190, 192, 196, 202, 205, 208, 210, 212, 222]	28–76	[187, 190, 192, 196, 202, 205, 208, 210, 212, 222]
		Цитологический	71–89	[206, 207]	36–52	[206, 207]
WT-1	Положительная	Гистологический	72–91	[187–189, 195, 223]	88–100	[187–189, 195, 223]
CD15	Отрицательная	Гистологический	68–95	[187, 189–192, 205]	73–100	[187, 189–192, 205]
B72.3	Отрицательная	Гистологический	90–100	[187, 191, 203, 208, 212, 214]	4,2–90	[187, 191, 203, 208, 212, 214]
BG8	Отрицательная	Гистологический	83–94	[187, 223]	88,5–98	[187, 223]
Десмин	Положительная	Гистологический	45–90	[214, 221]	85–100	[214, 221]
p53	Положительная	Гистологический	45–95	[193, 221, 224]	47–100	[193, 221, 224]
GLUT-1	Положительная	Гистологический	58–100	[225, 226]	100	[225, 226]
CD90	Положительная	Гистологический	73	[227]	82	[227]
Клаудин-4	Отрицательная	Гистологический	100	[228]	99	[228]
D-240	Положительная	Гистологический	72,5	[229]	93,5	[229]

ровать ЗМП и фиброзный плеврит. T.Hida et al. [55] исследовались BAP1 и p16 FISH у лиц с ЗМП ($n = 40$) и воспалительным процессом в плевре ($n = 20$). Оба маркера были отрицательными во всех случаях воспаления и в 3 случаях ЗМП. Таким образом, выявление BAP1 и / или p16 FISH может использоваться для дифференциальной диагностики ЗМП и доброкачественной пролиферации мезотелия.

Цитологическая диагностика

Цитологическая диагностика ЗМП остается поводом для дискуссии. Надежность диагностики ЗМП по цитологическому анализу плевральной жидкости различается в значительных пределах (чувствительность меняется от 16 до 73 % [56, 57]) и в значительной степени зависит от опыта цитолога. В некоторых центрах исследуется гомозиготная делеция участка 9p21, где локализован p16; при этом диагностическая точность может повыситься.

Доказательства

Потенциально для дифференциальной диагностики между доброкачественными заболеваниями плевры и ЗМП могут использоваться белок *Glut1* и p16 FISH. *Уровень доказательств – 3.*

Чувствительность цитологического анализа плевральной жидкости для диагностики ЗМП высоковариабельна и зависит от опыта цитолога. *Уровень доказательств – 3.*

К ИГХ-маркерам, выявляемым при ЗМП, относятся кальретинин, тромбомодулин, CK5/6, CAM5.2, EMA, виментин, GLUT-1, HBME-1, WT-1, p53. В целом их чувствительность составляет 45–100 %. *Уровень доказательств – 3.*

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

Отрицательный результат ИГХ-исследования при ЗМП типичен для Ber-Ep4, MOC-31, CEA, Leu-1, CD15, TTF-1, B72.3. В целом их специфичность составляет 53–100 %. *Уровень доказательств – 3.*

Диагностическая точность повышается при сочетании 2 положительных мезотелиальных ИГХ-маркеров и 2 отрицательных ИГХ-маркеров аденокарциномы. *Уровень доказательств – 3.*

Диагностическая точность ИГХ-маркеров снижается при саркоматоидном типе ЗМП. *Уровень доказательств – 3.*

При саркоматоидном типе ЗМП также снижается точность установления подтипа ЗМП с помощью ИГХ-маркеров. *Уровень доказательств – 3.*

Рекомендации

- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется ИГХ-исследование как биопсийного, так и цитологического материала (класс D).
- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется применять комбинацию как минимум 2 положительных мезотелиальных ИГХ-маркеров (кальретинин, цитокератин-5 / 6, опухоли Вильмса-1, D-240) и как минимум 2 отрицательных ИГХ-маркеров аденокарциномы (TTF1, CEA, Ber-EP4) (маркеры перечислены в порядке их значимости) (класс D).
- Диагноз ЗМП не должен основываться только на результатах цитологического исследования, за исключением случаев, когда выполнение биопсии невозможно или не требуется для выбора лечения из-за пожеланий пациента либо его плохого общего состояния (класс D).
- Во всех случаях морфолог должен указать гистологический подтип ЗМП (класс D).

Принципы качественной практики

Биоптаты больного с подозрением на ЗМП должны быть проконсультированы морфологом с опытом диагностики ЗМП; при неуверенности в диагнозе необходимо мнение второго морфолога.

Раздел 7. Использование биомаркеров

При поиске литературы обнаружены многочисленные доказательства роли различных биомаркеров в диагностике ЗМП. Проведен анализ публикаций по крайней мере по 20 маркерам, которые измерялись в сыворотке и плазме крови, плевральной жидкости и выдыхаемом воздухе. Многие маркеры изучались в поисковых исследованиях без последующей валидизации, поэтому в настоящем документе не обсуждаются.

Некоторые маркеры, например, мезотелин, фибулин-3, остеопонтин (OPN) и мегакариоцитарный потенцирующий фактор (*Megakaryocyte Potentiating Factor*) активно изучались на международном уровне. Экспертами проанализированы оригинальные исследования и контролируемые метаанализы, сконцентрированные непосредственно на этих маркерах. Отмечена значительная неоднородность участвовавших в них популяций. В частности, обнаружены существенные различия в группах сравнения и распространенности заболевания. Так, группу сравнения составили здоровые индивидуумы; здоровые индивидуумы, подвергавшиеся воздействию асбеста; лица с доброкачественным плевральным выпотом и другими злокачественными плевральными выпотами, не связанными с ЗМП. В некоторых областях распространенность МТ в исследуемых популяциях достигала > 30 %, в других – < 5 %. Пороговые значения для маркеров также различались в разных исследованиях. Несмотря на то, что в большинство исследований были включены больные с саркоматоидной МТ, в любом отдельно взятом исследовании они составляли только небольшую долю всей когорты больных.

Доказательства по диагностическим маркерам

Наибольший объем доказательств по маркерам, применяемым в диагностике ЗМП, в настоящее время накоплен для растворимых пептидов семейства мезотелина (*Soluble Mesothelin Related Peptides* (SMRP)) и OPN; эти доказательства суммированы далее:

- *A.Cui et al.* проведен метаанализ [58] 28 исследований (n = 7 550) больных ЗМП (n = 1 562) и другими заболеваниями (n = 5 988). В метаанализе подтверждена 60%-ная общая чувствительность сывороточного SMRP и 81%-ная специфичность при площади под кривой (AUC) 0,734;
- в том же обзоре показано, что чувствительность SMRP плевральной жидкости составляет 75 %, специфичность – 76 % и AUC – 0,809 (n = 1 506), из них 460 лиц с ЗМП и другими заболеваниями (n = 1 046);

Таблица 11
Суммарная чувствительность и специфичность растворимых пептидов семейств мезотелина (SMRP) и остеопонтина (OPN); % (95%-ный доверительный интервал)
Table 11
Summary sensitivities and specificities for Soluble Mesothelin Related Peptides (SMRP) and Osteopontin (OPN); % (95% CI)

Семейство	Материал	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой
SMRP	Сыворотка	60 (56–64)	81 (78–83)	0,734
	Плевральная жидкость	75 (69–80)	76 (71–82)	0,809
	Сыворотка + плазма крови	65 (60–70)	81 (78–85)	0,83
OPN	Сыворотка + плазма крови	57 (52–61)	81 (79–84)	0,85

- чувствительность и специфичность SMRP и OPN получена в 2 метаанализах – *Z.D.Hu et al.* [59], в который вошли 6 исследований (n = 906) и *H.Lin et al.* [60] (7 исследований; n = 1 096) (табл. 11).

Маркеры для мониторирования заболевания и оценки прогрессирования

По этому вопросу проанализированы 16 публикаций [61–76]. Наиболее широко изучаемым маркером снова оказался SMRP, но также изучались и другие маркеры – фибулин-3, OPN, мегакариоцитарный потенцирующий фактор и гиалуроновая кислота. Включенные в эти исследования популяции были неоднородными соответственно разным вариантам ведения. Прогрессирующее или стабильное течение заболевания в этих исследованиях в целом оценивалось по модифицированным критериям эффективности лечения солидных опухолей (mRECIST), при этом установлено следующее:

- выявлена положительная корреляция между SMRP и объемом опухоли [62];
- у больных, перенесших ЭППЭ, уровень SMRP значительно снижен (в среднем на 54 %). Несмотря на взаимосвязь этого маркера с объемом опухоли, отсутствует его корреляция со стадией заболевания;
- среднее и медианное значение SMRP у лиц с прогрессированием заболевания существенно отличались от таковых у пациентов с частичным или полным ответом на лечение или стабилизацией болезни [62];
- снижение уровня SMRP после 2 курсов ХТ по сравнению с исходным уровнем было связано с более отсроченным прогрессированием заболевания. Такая взаимосвязь для фибулина-3 отсутствует [75];
- низкий уровень фибиулина-3 при постановке диагноза связан с более длительной выживаемостью [61].

Прогностические маркеры исхода заболевания

В исследованиях [71, 72, 74, 75] изучалось значение биомаркеров для прогнозирования выживаемости при ЗМП с учетом известных прогностических факторов – гистологического подтипа, возраста и общего состояния пациента. По результатам показано следующее:

- самостоятельными маркерами прогноза общей выживаемости являются модифицированная прогностическая шкала Глазго (*modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS)) – исходные значения С-реактивного белка (СРБ) и альбуминов в сыворотке крови и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в крови (HR – 2,6 и 2,0 соответственно) [71];
- уровень гиалуроновой кислоты в плевральной жидкости < 225 мг / л независимо от других факторов связан с общей выживаемостью (RR – 0,63) [72];
- самостоятельным фактором прогноза общей выживаемости является окраска хирургических биоптатов для выявления трансмембранного рецептора SMO (HR – 1,06) [74];

Фактором рентгенологической стабильности ЗМП является снижение уровня SMRP через 6–8 нед. после 2 курсов ХТ по сравнению с исходным уровнем. Снижение уровня SMRP после завершения ХТ тесно взаимосвязано с более продолжительной выживаемостью [75]. Исходный уровень SMRP не может прогнозировать выживаемость. Помимо SMRP, в исследовании SWAMP [75] ни один из маркеров не изучался проспективно.

Биомаркеры для скрининга

Потенциальная роль биомаркеров для скрининга ЗМП изучалась в 5 исследованиях [77–81]. Во всех исследованиях изучался SMRP, но в 2 работах также изучались OPN, CA-125 и фрагмент цитокератина-19 [58, 75]. Эти исследования были неоднородными, особенно по пороговому значению SMRP, дли-

Таблица 12
Суммарная чувствительность и специфичность фибулина-3
Table 12
Summary sensitivities and specificities for Fibulin-3

Источник	Материал	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	Пороговое значение, нг / мл
[230]	Плазма	100	100	1	33*
	Плазма	95	96	0,99	53**
	Плевральная жидкость	84	92	0,93	346
[231]	Сыворотка	88	81,8	0,776	67
	Плевральная жидкость	72	80	0,878	150
[232]	Сыворотка	100	97	0,98	54
	Плевральная жидкость	90	97	0,94	520
[233]	Плазма	22	95	Нет данных	52
	Плазма	48	71	0,671	29
	Плевральная жидкость	59	52	0,588	346
[61]	Плазма	14	97		29***
		13	88****		

Примечание: * – детройтская когорта; ** – нью-йоркская когорта; *** – сиднейская когорта; **** – венская когорта.

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

тельности наблюдения и популяциям больных (группы контроля или лица с другими формами рака). Несмотря на эти различия, SMRP был выше при заболеваниях, связанных с воздействием асбеста, таких как асбестоз или диффузное утолщение плевры, а также при почечной недостаточности. В 1 исследовании уровень SMRP также повышался при других формах рака, например, раке легкого, яичников, поджелудочной железы и эндометрия, однако популяция пациентов с этими заболеваниями была невелика.

Доказательства

Диагностика

Диагностические биомаркеры, способные надежно подтвердить диагноз ЗМП с чувствительностью и специфичностью около 90 %, сегодня отсутствуют. *Уровень доказательств – 2^+*.

Диагностическое значение биомаркеров при саркоматоидной ЗМП ниже, чем при эпителиоидной; из-за небольшого объема данных их чувствительность и специфичность определить трудно. *Уровень доказательств – 2^-*.

Сывороточный SMRP показал относительно высокую специфичность для диагностики ЗМП (81 %) во многих исследованиях. *Уровень доказательств – 2^+*.

В небольшом числе исследований показана относительно высокая специфичность OPN сыворотки крови и плевральной жидкости для диагностики ЗМП (81 %). *Уровень доказательств – 2^{++}*.

Фибулин-3 играет неоднозначную роль в диагностике ЗМП (чувствительность – от 22 до 100 %). *Уровень доказательств – 2^+*.

Течение заболевания

Уровень SMRP коррелирует с объемом опухоли и снижается после ЭППЭ, однако исходный уровень не прогнозирует патоморфологическую стадию ЗМП. *Уровень доказательств – 2^+*.

При оценке эффективности терапии уровень SMRP выше при прогрессировании заболевания, чем при частичной или полной эффективности лечения или стабильным течении болезни. *Уровень доказательств – 3*.

Снижение уровня SMRP по сравнению с исходным во время ХТ либо после завершения паллиативной ХТ связано с большей продолжительностью выживаемости. *Уровень доказательств – 3*.

Прогноз исхода заболевания

В настоящее время отсутствуют маркеры, валидизированные в проспективных исследованиях, которые могли бы прогнозировать общую выживаемость при ЗМП. *Уровень доказательств – 2^-*.

Маркеры воспаления, гиалуроновая кислота плевральной жидкости и паттерн окраски клеток могут прогнозировать выживаемость, но для их валидизации нужны дополнительные исследования. *Уровень доказательств – 2^-*.

Рекомендации

- Биомаркеры не должны использоваться для диагностики ЗМП без других методов исследования (класс В).
- Исследование биомаркеров рекомендуется для больных, у которых при цитологическом исследовании заподозрена ЗМП, но при этом нельзя применить более инвазивные методы диагностики (класс В).
- Биомаркеры не должны использоваться в повседневной практике для прогнозирования эффективности лечения или выживаемости (класс В).
- Биомаркеры не должны использоваться для скрининга ЗМП (класс С).

Рекомендации для клинических исследований

В новых исследованиях необходимо определить биомаркеры, способные надежно прогнозировать эффективность лечения в условиях клинической практики.

Окончание см. в № 6 / 2018.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.
Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Приложение 1

Список членов рабочей группы

Профессор Nick Maskell, пульмонолог, Бристоль.
Д-р *Ian Woolhouse,* пульмонолог, Бирмингем. Представляет Королевскую коллегию врачей.
Д-р *Lesley Bishop*, пульмонолог, Портсмут.
Liz Darlison, медицинская сестра, Лейчестер.
Д-р *Duneesha de Fonseka*, специалист по обучению, Бристоль.
Д-р *Anthony Edey*, рентгенолог, Бристоль. Представляет Британское общество торакальной визуализации и Королевскую коллегию рентгенологов.
John Edwards, торакальный хирург, Шеффилд. Представляет Общество кардиоторакальных хирургов и Британскую группу торакальной онкологии.
Профессор *Corinne Faivre-Finn*, онколог, Лейчестер. Представляет Королевскую коллегию рентгенологов.
Профессор *Dean A. Fennell*, онколог, Лейчестер. Представляет Ассоциацию врачей по лечению рака.
Д-р *Steve Holmes*, врач общей практики. Представляет Респираторное общество первичной помощи Великобритании.
Профессор *Keith Kerr*, гистолог, Абердин. Представляет Королевскую коллегию патологоанатомов.
Apostolos Nakas, торакальный хирург, Лейчестер. Представляет Общество кардиоторакальных хирургов.
Д-р *Tim Peel*, пульмонолог и специалист по паллиативной помощи. Представляет Ассоциацию паллиативной помощи.
Профессор *Najib Rahman,* пульмонолог, Оксфорд
Д-р *Mark Slade,* пульмонолог, Кембридж.
Д-р *Jeremy Steele*, онколог, Лондон. Представляет Ассоциацию врачей по лечению рака.
Д-р *Selina Tsim*, специалист по обучению, Глазго.

Приложение 2.
Прогностические шкалы

Прогностическая шкала EORTC

Общий балл – 0,55 (при числе лейкоцитов > 8,3 × 10^9/L) + 0,6 (ФК 1 или 2) + 0,52 (если гистологический диагноз возможен или вероятен) + 0,67 (при саркоматоидном гистологическом подтипе) + 0,6 (для мужчин)

Прогноз благоприятен при общем балле ⩽ 1,27 и неблагоприятен при общем балле > 1,27.

Многофакторный анализ соотношения нейтрофилов и лимфоцитов при злокачественной мезотелиоме плевры [85]
Published multivariate analyses of neutrophil-to-lymphocyte ratio in malignant mesothelioma [85]

	S.C.Kao et al. (2010)	*S.C.Kao et al.* (2011)	*D.J.Pinato et al.* (2012)	*S.C.Kao et al.* (2013)	*T.M.Meniawy et al.* (2013)
Общее число больных в исследовании	173	85	171	148	274
Число больных, включенных в многофакторный анализ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	130	274
Число больных, у которых известно соотношение нейтрофилов и лимфоцитов	168 (97 %)	84 (99 %)	159 (94 %)	79 (53 %)	274 (100 %)
Получаемое лечение	ХТ 1-й (69 %) и 2-й (31 %) линии	ЭППЭ	ХТ (41 %), поддерживающая терапия (42 %), неизвестно (17 %)	ХТ (53 %), ЛТ (34 %), ЭППЭ (5 %)	ХТ (62 %), поддерживающая терапия (38 %), ЭППЭ (1 %)
Медиана исходного соотношения нейтрофилов и лимфоцитов	Нет данных	3	Нет данных	3,5	3,5
Используемое пороговое значение	< 5 *vs* ≥ 5	< 3 *vs* ≥ 3	< 5 *vs* ≥ 5	< 3 *vs* ≥ 3	< 5 *vs* ≥ 5
Прогностические показатели, включенные в итоговую многофакторную модель					
Возраст		Нет данных		Нет данных	+
Пол	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Неэпителиоидный гистологический подтип	+	Нет данных	Нет данных	+	+
Саркоматоидный гистологический подтип					+
Стадия				+	Нет данных
Общее состояние			Нет данных		+
Снижение массы тела					+
Боль в грудной клетке					+
Гемоглобин				+	Нет данных
Число лейкоцитов крови	Нет данных		Нет данных	Нет данных	Нет данных
Число тромбоцитов крови	Нет данных			Нет данных	+
Исходное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови	+	+	+	+	Нет данных
Кальретинин		+			
Балл по шкале mGPS			+		
Альбумин, балл по шкале EORTIC, СРБ, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов крови			Нет данных		
Получаемое лечение	Нет данных			+	

Примечание: ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ЭППЭ – экстраплевральная пульмонэктомия; СРБ – С-реактивный белок; mGPS (*The Glasgow Coma Scale*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго.

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

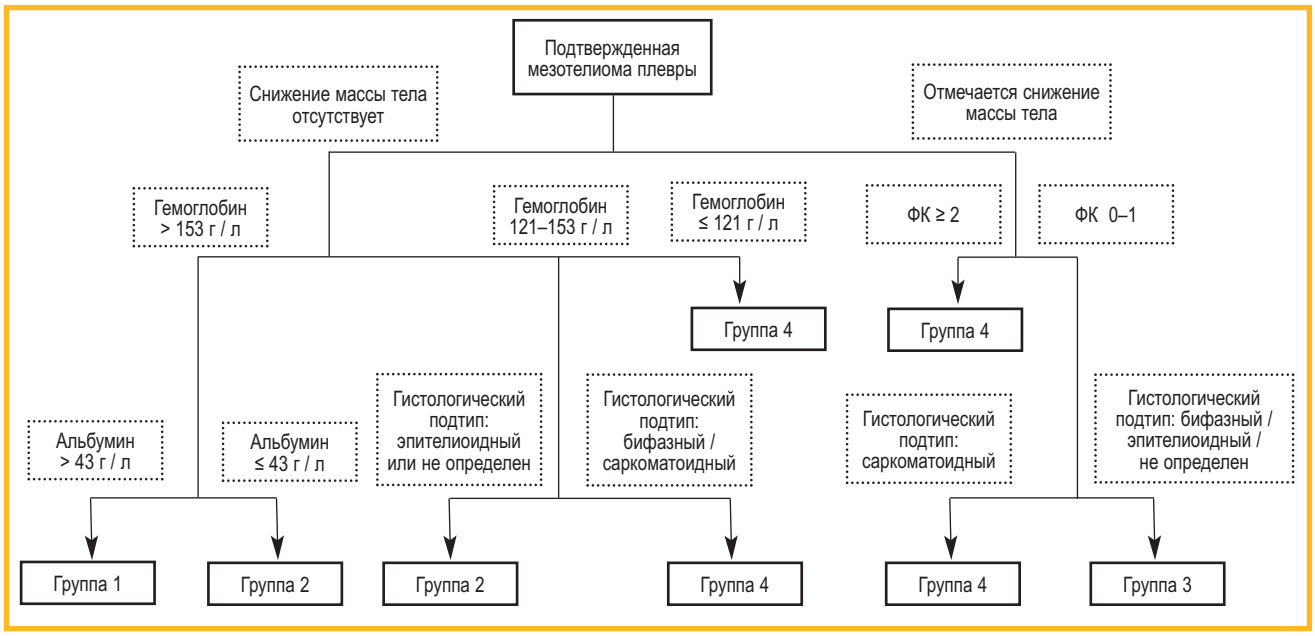

Рис. 2. Прогностическая модель, построенная на основании анализа «дерево принятия решений» [89]
Примечание: ФК – функциональный класс; источник: Brims F.J., Meniawy T.M., Duffus I. et al. A Novel clinical prediction model for prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma using decision tree analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (4): 573–582.

Список сокращений

ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) – измеряемый коэффициент диффузии
AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) – Американское объединенное онкологическое общество
CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) – шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США
CDSR (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) – Библиотека систематических обзоров *Cochrane*
CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) – Центральный регистр контролируемых исследований *Cochrane*
DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) – Библиотека абстрактов, обзоров, эффектов
EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – Европейская организация по изучению и лечению рака легкого
FISH (*fluorescence in situ hybridization*) – флуоресцентная in situ гибридизация
HR (*hazard ratio*) – риск неблагоприятного исхода
HTA (*Health Technology Assessment Database*) – База данных оценки технологий здравоохранения
IASLC – (*International Association for the Study of Lung Cancer*) Международная ассоциация по изучения рака легкого
mGPS (*modified Glasgow Prognostic Score*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания
mRECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid*) – модифицированных критериев эффективности лечения солидных опухолей
NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования

Шкала LENT [88]

Буквенное обозначние	Показатель	Балл
L	Уровень лактатдегидрогеназы плевральной жидкости, МЕ / л:	
	< 1 500	0
	> 1 500	1
E	Общее состояние по шкале ECOG, баллы:	
	0	0
	1	1
	2	2
	3–4	3
N	Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови:	4
	< 9	0
	> 9	1
T	Тип опухоли	
	Низкий риск (МТ, злокачественные заболевания крови	0
	Средний риск (опухоли молочной железы, почек, гинекологической сферы)	1
	Высокий риск (рак легкого и другие типы опухолей)	2

Примечание: ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) – Восточная кооперативная группа исследования рака; МТ – мезотелиома.

OPN (*Osteopontin*) – растворимые пептиды семейства остеопонтина
PICOT (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome and Time*) – Пациент, Вмешательство, Сравнение, Результат и Время
SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – Шотландская межколлегиальная организация по разработке клинических рекомендаций
SMRP (*Soluble Mesothelin Related Peptides*) – растворимые пептиды семейства мезотелина
UICC (*Union for International Cancer Control*) – Международный союз по борьбе с раком

БТО – Британское торакальное общество
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВТС – видеоторакоскопия
ДИ – доверительный интервал
ЗМП – злокачественная мезотелиома плевры
ИГХ – иммуногистохимия
КЖ – качество жизни
КСМ – Комитет Британского торакального общества по стандартам медицинской помощи
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатические узлы
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ – мезотелиома
ОГК – органы грудной клетки
ПД – плеврэктомия с декортикацией
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РГ – рентгенография
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РПДЛ – расширенная плеврэктомия с декортикацией легкого
СРБ – С-реактивный белок
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – функциональный класс
ХТ – химиотерапия
ЧПЭ – частичная плеврэктомия
ЭППЭ – экстраплевральная пульмонэктомия

Литература / References

1. Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit: pleural mesothelioma report 2016. Available at: *https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-lung-cancer-audit-pleural-mesothelioma-report-2016*
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007; 62 (Suppl. 2): ii1–ii19. DOI: 10.1136/thx.2007.087619.
3. Beckett P., Edwards J., Fennell D. et al. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the National Lung Cancer Audit in England and Wales. *Lung Cancer.* 2015; 88 (3): 344–348. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.03.005.
4. Yates D.H., Corrin B., Stidolph P.N., Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax*. 1997; 52 (6): 507–512. DOI: 10.1136/thx.52.6.507.
5. Aguilar-Madrid G., Robles-Perez E., Juarez-Perez C.A. et al. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am. J. Ind. Med*. 2010; 53 (3): 241–251. DOI: 10.1002/ajim.20780.
6. Peto J., Rake C., Gilham C., Hatch J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in Britain: A case-control study. Health and Safety Executive. 2009; RR696. Available at: *http://www.hse.gov. uk/research/rrpdf/rr696.pdf*
7. Bourdes V., Boffetta P., Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol*. 2000; 16 (5): 411–417.
8. Cigognetti M., Lonardi S., Fisogni S. et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod. Pathol*. 2015; 28 (8): 1043–1057. DOI: 10.1038/modpathol.2015.65.
9. Tanrikulu A.C., Abakay A., Kaplan M.A. et al. A clinical, radiographic and laboratoryevaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration*. 2010; 80 (6): 480–487. DOI: 10.1159/00032 1370.
10. Adams V.I., Unni K.K., Muhm J.R. et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986; 58 (7): 1540–1551.
11. Rusch V.W., Chansky K., Kindler H.L. et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol*. 2016; 11 (12): 2112–2119. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.124.
12. Sugarbaker D.J., Strauss G.M., Lynch T.J. et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J. Clin. Oncol*. 1993; 11 (6): 1172–1178. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.6.1172.
13. Hallifax R.J., Haris M., Corcoran J.P. et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015; 70 (2): 192–193. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206054.
14. Salonen O., Kivisaari L., Standertskjöld-Nordenstam C.G. et al. Computed tomography of pleural lesions with special reference to the mediastinal pleura. *Acta. Radiol. Diagn*. 1986; 27 (5): 527–531.
15. Seely J.M., Nguyen E.T., Churg A.M. et al. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. *Eur. J. Radiol*. 2009; 70 (3): 485–491. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.02.004.
16. Okten F., Koksal D., Onal M. et al. Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin. Imaging*. 2006; 30 (3): 177–180. DOI: 10.1016/j.clinimag.2005.12.027.
17. Knuuttila A., Kivisaari L., Kivisaari A. et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol*. 2001; 42 (5): 502–507.
18. Metintas M., Ucgun I., Elbek O. et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur. J. Radiol*. 2002; 41 (1): 1–9.
19. Hierholzer J., Luo L., Bittner R.C. et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest*. 2000; 118 (3): 604–609.
20. Leung A.N., Müller N.L., Miller R.R. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *Am. J. Roentgenol*. 1990; 154 (3): 487–492. DOI: 10.2214/ajr.154.3.2106209.
21. Yilmaz U., Polat G., Sahin N. et al. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2005; 63 (1): 17–22. DOI: 10.4081/monaldi.2005.653.
22. Qureshi N.R., Rahman N.M., Gleeson F.V. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax*. 2009; 64 (2): 139–143. DOI: 10.1136/thx.2008. 100545.
23. Elboga U., Yılmaz M., Uyar M. et al. The role of FDG PET-CT in differential diagnosis of pleural pathologies. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol*. 2012; 31 (4): 187–191. DOI: 10.1016/j.remn.2011.06.002.
24. Porcel J.M., Hernandez P., Martinez-Alonso M. et al. Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a metaanalysis. *Chest*. 2015; 147 (2): 502–512. DOI: 10.1378/chest.14-0820.
25. Benard F., Sterman D., Smith R.J. et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998; 114 (3): 713–722.
26. Abe Y., Tamura K., Sakata I. et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and progno-

Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557

sis of malignant pleural mesothelioma. *Oncol. Rep.* 2012; 27 (2): 333–338. DOI: 10.3892/or.2011.1520.
27. Yildirim H., Metintas M., Entok E. et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4 (12): 1480–1484. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c0a7ff.
28. Treglia G., Sadeghi R., Annunziata S. et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (1): 11–20. DOI: 10.1016/j.acra.2013.09.015.
29. Coolen J., De Keyzer F., Nafteux P. et al. Malignant pleural disease: diagnosis by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging-initial experience. *Radiology*. 2012; 263 (3): 884–892. DOI: 10.1148/radiol. 12110872.
30. Boraschi P., Neri S., Braccini G. et al. Magnetic resonance appearance of asbestosrelated benign and malignant pleural diseases. *Scand. J. Work Environ Health*. 1999; 25 (1): 18–23. DOI: 10.5271/sjweh.378.
31. Revelli M., Chiesa F., Del Prato A. et al. Role of respiratory-triggered diffusion-weighted MRI in the assessment of pleural disease. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1064): 2–7. DOI: 10.1259/bjr.20160289.
32. Gill R.R., Umeoka S., Mamata H. et al. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (2): W125–W130. DOI: 10.2214/AJR.09.3519.
33. Coolen J., De Keyzer F., Nafteux P. et al. Malignant pleural mesothelioma: visual assessment by using pleural pointillism at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2015; 274 (2): 576–584. DOI: 10.1148/radiol.14132111.
34. Giesel F.L., Bischoff H., von Tengg-Kobligk H. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. *Chest*. 2006; 129 (6): 1570–1576. DOI: 10.1378/chest.129.6.1570.
35. Wilcox B.E., Subramaniam R.M., Peller P.J. et al. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin. Lung Cancer.* 2009; 10 (4): 244–248. DOI: 10.3816/CLC.2009.n.033.
36. Plathow C., Staab A., Schmaehl A. et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest. Radiol.* 2008; 43 (10): 737–744. DOI: 10.1097/ RLI. 0b013e3181817b3d.
37. Stewart D., Waller D., Edwards J. et al. Is there a role for preoperative contrastenhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 24 (6): 1019–1024.
38. Schouwink J.H., Kool L.S., Rutgers E.J. et al. The value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (6): 1715–1718.
39. Heelan R.T., Rusch V.W., Begg C.B. et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 172 (4): 1039–1047. DOI: 10.2214/ajr.172.4.10587144.
40. Niccoli-Asabella A., Notaristefano A., Rubini D. et al. 18F-FDG PET/CT in suspected recurrences of epithelial malignant pleural mesothelioma in asbestos-fibersexposedpatients (comparison to standard diagnostic follow-up). *Clin. Imaging.* 2013; 37 (6): 1098–1103. DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.06.009.
41. Knuuttila A., Halme M., Kivisaari L. et al. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 1998; 22 (3): 215–225.
42. Patz E.F., Shaffer K., Piwnica-Worms D.R. et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am. J. Roentgenol.* 1992; 159: 961–966. DOI: 10.2214/ajr.159.5.1414807.
43. Erasmus J.J., Truong M.T., Smythe W.R. et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 1364–1370. DOI: 10.1016/j.jtcvs. 2004.10.034.
44. Fiore D., Baggio V., Sotti G. et al. Imaging before and after multimodal treatment for malignant pleural mesothelioma. *Radiol. Med.* 2006; 111 (3): 355–364. DOI: 10. 1007/s11547-006-0034-3.
45. Flores R.M., Akhurst T., Gonen M. et al. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (1): 11–16.
46. Frauenfelder T., Kestenholz P., Hunziker R. et al. Use of computed tomography and positron emission tomography/computed tomography for staging of local extent in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2015; 39 (2): 160–165. DOI: 10.1097/RCT. 0000000000000174.
47. Genestreti G., Moretti A., Piciucchi S. et al. Prognostic value of 18F-FDG standard uptake value by integrated PET/CT in the staging of malignant pleural mesothelioma. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012; 11 (2): 163–167. DOI: 10.7785/tcrt. 2012.500245.
48. Martini K., Meier A., Opitz I. et al. Diagnostic accuracy of sequential co-registered PET+MR in comparison to PET/CT in local thoracic staging of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2016; 94: 40–45. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.017.
49. Pinelli V., Roca E., Lucchini S. et al. Positron emission tomography/computed tomography for the pleural staging of malignant pleural mesothelioma: how accurate is it? *Respiration*. 2015; 89 (6): 558–564. DOI: 10.1159/00038 1922.
50. Zahid I., Sharif S., Routledge T. et al. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12 (2): 254–259. DOI: 10.1510/icvts.2010.255893.
51. Sharif S., Zahid I., Routledge T. et al. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12 (5): 806–811. DOI: 10.1510/icvts.2010.255901.
52. Galateau-Salle F., Churg A., Roggli V. et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the pleura: advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (2): 142–154. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.11. 005.
53. Husain A.N., Colby T., Ordonez N. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137 (5): 647–667. DOI: 10.5858/arpa.2012-0214-OA.
54. Wu D., Hiroshima K., Matsumoto S. et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 139 (1): 39–46. DOI: 10.1309/AJCPT 94JVWI-HBKRD.
55. Hida T., Matsumoto S., Hamasaki M. et al. Deletion status of p16 in effusion smear preparation correlates with that of underlying malignant pleural mesothelioma tissue. *Cancer Sci.* 2015; 106 (11): 1635–1641. DOI: 10.1111/ cas.12769.
56. Walters J., Maskell N.A. Biopsy techniques for the diagnosis of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 189: 45–55. DOI: 10.1007/978-3-642-10862-4_4.

57. Segal A., Sterrett G.F., Frost F.A. et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. *Pathology*. 2013; 45 (1): 44–48. DOI: 10.1097/PAT.0b013e32835bc848.
58. Cui A., Jin X.G., Zhai K. et al. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 4 (2): e004145. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004145.
59. Hu Z.D., Liu X.F., Liu X.C. et al. Diagnostic accuracy of osteopontin for malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*. 2014; 433: 44–48. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.024.
60. Lin H., Shen Y.C., Long H.Y. et al. Performance of osteopontin in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014; 7 (5): 1289–1296.
61. Kirschner M.B., Pulford E., Hoda M.A. et al. Fibulin-3 levels in malignant pleural mesothelioma are associated with prognosis but not diagnosis. *Br. J. Cancer*. 2015; 113 (6): 963–969. DOI: 10.1038/bjc.2015.286.
62. Creaney J., Francis R.J., Dick I.M. et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clin. Cancer Res*. 2011; 17 (5): 1181–1189. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1929.
63. Creaney J., Dick I.M., Segal A. et al. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer*. 2013; 82 (3): 491–498. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.09.016.
64. Franko A., Dolzan V., Kovac V. et al. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Dis. Markers*. 2012; 32 (2): 123–131. DOI: 10.3233/DMA-2011-0866.
65. Ghanim B., Hoda M.A., Klikovits T. et al. Circulating fibrinogen is a prognostic and predictive biomarker in malignant pleural mesothelioma. *Br. J. Cancer*. 2014; 110 (4): 984–990. DOI: 10.1038/bjc.2013.815.
66. Grigoriu B.D., Chahine B., Vachani A. et al. Kinetics of soluble mesothelin in patients with malignant pleural mesothelioma during treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (10): 950–954. DOI: 10.1164/rccm. 200807-1125OC.
67. Hirayama N., Tabata C., Tabata R. et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir. Med*. 2011; 105 (1): 137–412. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.010.
68. Hollevoet K., Nackaerts K., Gosselin R. et al. Soluble mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and osteopontin as markers of patient response and outcome in mesothelioma. *J. Thorac. Oncol*. 2011; 6 (11): 1930–1937. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182272294.
69. Kao S.C., Klebe S., Henderson D.W. et al. Low calretinin expression and high neutrophil-to-lymphocyte ratio are poor prognostic factors in patients with malignant mesothelioma undergoing extrapleural pneumonectomy. *J. Thorac. Oncol*. 2011; 6 (11): 1923–1929. DOI: 10.1097/ JTO.0b013e31822a3740.
70. Kao S.C., Harvie R., Paturi F. et al. The predictive role of serum VEGF in an advanced malignant mesothelioma patient cohort treated with thalidomide alone or combined with cisplatin/gemcitabine. *Lung Cancer*. 2012; 75 (2): 248–254. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.06.007.
71. Pinato D.J., Mauri F.A., Ramakrishnan R. et al. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol*. 2012; 7 (3): 587–594. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31823f45c1.
72. Thylén A., Hjerpe A., Martensson G. Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2001; 92 (5): 1224–1230.
73. Wheatley-Price P., Yang B., Patsios D. et al. Soluble mesothelin-related Peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28 (20): 3316–3322. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9944.
74. Zhang Y., He J., Zhang F. et al. SMO expression level correlates with overall survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2013; 32: 7. DOI: 10.1186/1756-9966-32-7.
75. Hooper C.E., Lyburn I.D., Searle J. et al. The South West Area Mesothelioma and Pemetrexed trial: a multicentre prospective observational study evaluating novel markers of chemotherapy response and prognostication. *Br. J. Cancer*. 2015; 112 (7): 1175–1182. DOI: 10.1038/bjc.2015.62.
76. Hoda M.A., Dong Y., Rozsas A. et al. Circulating activin A is a novel prognostic biomarker in malignant pleural mesothelioma – A multi-institutional study. *Eur. J. Cancer*. 2016; 63: 64–73. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.04.018.
77. Park E.K., Sandrini A., Yates D.H. et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (8): 832–837. DOI: 10.1164/rccm.200802-258OC.
78. Filiberti R., Marroni P., Spigno F. et al. Is soluble mesothelin-related protein an upfront predictive marker of pleural mesothelioma? A prospective study on Italian workers exposed to asbestos. *Oncology*. 2014; 86 (1): 33–43. DOI: 10.1159/000355687.
79. Bayram M., Dongel I., Akbaş A. et al. Serum biomarkers in patients with mesothelioma and pleural plaques and healthy subjects exposed to naturally occurring asbestos. *Lung*. 2014; 192 (1): 197–203. DOI: 10.1007/s00408-013-9526-9.
80. Gube M., Taeger D., Weber D.G. et al. Performance of biomarkers SMRP, CA125, and CYFRA 21-1 as potential tumor markers for malignant mesothelioma and lung cancer in a cohort of workers formerly exposed to asbestos. *Arch. Toxicol*. 2011; 85 (3): 185–92. DOI: 10.1007/s00204-010-0580-2.
81. Rodriguez Portal J.A., Rodriguez Becerra E., Rodriguez Rodriguez D. et al. Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestosrelated pleural disease: relation with past asbestos exposure. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2009; 18 (2): 646–650. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0422.
82. Bottomley A., Coens C., Efficace F. et al. Symptoms and patient-reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25 (36): 5770–5776. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5294.
83. Curran D., Sahmoud T., Therasse P. et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J. Clin. Oncol*. 1998; 16 (1): 145–152. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.145.
84. Fennell D.A., Parmar A., Shamash J. et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23 (1): 184–189. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.050.
85. Meniawy T.M., Creaney J., Lake R.A. et al. Existing models, but not neutrophilto – lymphocyte ratio, are prognostic in malignant mesothelioma. *Br. J. Cancer*. 2013; 109 (7): 1813–1820. DOI: 10.1038/bjc.2013.504.
86. Edwards J.G., Abrams K.R., Leverment J.N. et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 2000; 55 (9): 731–735. DOI: 10. 1136/thorax.55.9.731.
87. Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998; 113 (3): 723–731. DOI: 10.1378/chest.113.3.723.
88. Clive A.O., Kahan B.C., Hooper C.E. et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and valida-

tion of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014; 69 (12): 1098–1104. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205285.
89. Brims F.J., Meniawy T.M., Duffus I. et al. A Novel Clinical Prediction Model for Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma Using Decision Tree Analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (4): 573–582. DOI: 10.1016/j.jtho.2015. 12.108.
90. Gemba K., Fujimoto N., Aoe K. et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta. Oncol.* 2013; 52 (4): 803–808. DOI: 10.3109/0284186X. 2012.709948.
91. Milano M.T., Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (11): 1841–1848. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f1 cf2b.
92. Taioli E., Wolf A.S., Camacho-Rivera M. et al. Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98 (3): 1020–1024. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.040.
93. Rintoul R.C., Ritchie A.J., Edwards J.G. et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014; 384 (9948): 1118–1127. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60418-9.
94. Davies H.E., Mishra E.K., Kahan B.C. et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (22): 2383–2389. DOI: 10.1001/jama.2012.5535.
95. Fysh E.T., Tan S.K., Read C.A. et al. Pleurodesis outcome in malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2013; 68 (6): 594–596. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203043.
96. Bielsa S., Hernandez P., Rodriguez-Panadero F. et al. Tumor type influences the effectiveness of pleurodesis in malignant effusions. *Lung*. 2011; 189 (2): 151–155. DOI: 10.1007/s00 408-011-9283-6.
97. Aelony Y., Yao J.F. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. *Respirology*. 2005; 10 (5): 649–655. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.-00763.x.
98. Brancatisano R.P., Joseph M.G., McCaughan B.C. Pleurectomy for mesothelioma. *Med. J. Aust.* 1991; 154 (7): 455–460.
99. Barbetakis N., Asteriou C., Papadopoulou F. et al. Early and late morbidity and mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflation for control of malignant pleural effusions: a review of 400 cases. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5: 27. DOI: 10.1186/1749-8090-5-27.
100. Basso S.M., Mazza F., Marzano B. et al. Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. Preliminary results. *Anticancer Res.* 2012; 32 (11): 5131–5134.
101. Medford A.R., Agrawal S., Free C.M., Bennett J.A. A local anaesthetic video-assisted thoracoscopy service: prospective performance analysis in a UK tertiary respiratory centre. *Lung Cancer.* 2009; 66 (3): 355–358. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009. 02.023.
102. Rice D., Rusch V., Pass H. et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6 (8): 1304–1312. DOI: 10.1097/JTO. 0b013e3182208e3f.
103. Treasure T., Lang-Lazdunski L., Waller D. et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomized feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (8): 763–772. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70149-8.
104. Mollberg N.M., Vigneswaran Y., Kindler H.L. et al. Quality of life after radical pleurectomy decortication for malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (4): 1086–1092. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.102.
105. Bölükbas S., Eberlein M., Schirren J. Prospective study on functional results after lungsparing radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (5): 900–905. DOI: 10.1097/JTO.0b013 e318 24de2dc.
106. Burkholder D., Hadi D., Kunnavakkam R. et al. Effects of extended pleurectomy and decortication on quality of life and pulmonary function in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 99 (5): 1775–1780. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.01.058.
107. Ploenes T., Osei-Agyemang T., Krohn A. et al. Changes in lung function after surgery for mesothelioma. *Asian Cardio Vasc. Thorac. Ann.* 2013; 21 (1): 48–55. DOI: 10.1177/0218 492312454017.
108. Cao C.Q., Yan T.D., Bannon P.G., McCaughan B.C. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (10): 1692–1703. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181ed0489.
109. Cao C., Tian D., Manganas C. et al. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012; 1 (4): 428–437. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07.
110. Cao C., Tian D.H., Pataky K.A., Yan T.D. Systematic review of pleurectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2013; 81 (3): 319–327. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.04.024.
111. Cao C., Tian D., Park J. et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014; 83 (2): 240–245. DOI: 10.1016/ j.lungcan.2013.11.026.
112. Lim E. A feasibility study comparing (extended) pleurectomy decortication versus no pleurectomy decortication in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma: the MARS 2 study. *Lung Cancer.* 2016; 91 (Suppl. 1): S71. DOI: 10.1016/S0169-5002(16) 30212-4.
113. Treasure T., Utley M., O'Byrne K. MARS: a sense of perspective and an inconvenient truth. *J. Thorac. Oncol.* 2013; 8 (5): e48–e49. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318286c72b.
114. Taioli E., Wolf A.S., Flores R.M. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 99 (2): 472–480. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.056.
115. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., 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 (14): 2636– 2644. DOI: 10.1200/JCO. 2003.11.136.
116. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C. et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (28): 6881–6889. DOI: 10.1200/ JCO.20005.14.589.
117. Muers M.F., Stephens R.J., Fisher P. et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008; 371 (9625): 1685–1694. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60727-8.
118. Mordant P., Loriot Y., Soria J.C., Deutsch E. MVP and vinorelbine for malignant pleural mesothelioma. *Lancet*. 2008; 372 (9639): 629. DOI: 10.1016/S0140-6736(08) 61273-8.
119. Zalcman G., Mazieres J., Margery J. et al. Bevacizumab 15mg/kg plus cisplatinpemetrexed (CP) triplet versus CP doublet in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): Results of the IFCT-GFPC-0701 MAPS randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncology*. 2015; 33 (15, Suppl. 1): 7500.

120. Santoro A., O'Brien M.E., Stahel R.A. et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaпve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3 (7): 756–763. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31817c73d6.
121. Buikhuisen W.A., Hiddinga B.I., Baas P., van Meerbeeck J.P. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung Cancer.* 2015; 89 (3): 223–231. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.06.018.
122. Jassem J., Ramlau R., Santoro A. et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (10): 1698–1704. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.9887.
123. Krug L.M., Kindler H.L., Calvert H. et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet. Oncol.* 2015; 16 (4): 447–456. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70056-2.
124. Thapa B., Salcedo A., Lin X. et al. The immune microenvironment, genome-wide copy number aberrations, and survival in mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12 (5): 850–859. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.02.013.
125. Alley E.W., Lopez J., Santoro A. et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (5): 623–630. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30169-9.
126. Boutin C., Rey F., Viallat J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest.* 1995; 108 (3): 754–758. DOI: 10.1378/chest.108.3.754.
127. Bydder S., Phillips M., Joseph D.J. et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br. J. Cancer.* 2004; 91 (1): 9–10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601957.
128. O'Rourke N., Garcia J.C., Paul J. et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother. Oncol.* 2007; 84 (1): 18–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.05.022.
129. Clive A.O., Taylor H., Dobson L. et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 1094–1104. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30095-X.
130. Lee C., Bayman N., Swindell R., Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer.* 2009; 66 (2): 150–156. DOI: 10.1016/j.lungcan. 2009.06.014.
131. Bayman N., Ardron D., Ashcroft L. et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open.* 2016; 6 (1): e010589. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010589.
132. de Perrot M., Feld R., Leighl N.B. et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (2): 468–475. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.129.
133. Linden CJ, Mercke C, Albrechtsson U, et al. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (12): 2565–2572.
134. Rimner A., Spratt D.E., Zauderer M.G. et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90 (2): 394–401. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.032.
135. Allen A.M., Czerminska M., Jänne P.A. et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65 (3): 640–645. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.012.
136. Allen A.M., Den R., Wong J.S. et al. Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68 (5): 1366–1374. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.047.
137. Bille A., Belcher E., Raubenheimer H. et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: experience of Guy's and St Thomas' hospitals. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 60 (5): 289–296. DOI: 10.1007/s11748-011-0915-9.
138. Bölükbas S., Manegold C., Eberlein M. et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer.* 2011; 71 (1): 75–81. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.08.019.
139. Flores R.M., Krug L.M., Rosenzweig K.E. et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J. Thorac. Oncol.* 2006; 1 (4): 289–295. DOI: 10.1016/S1556-0864 (15)31583-5.
140. Kristensen C.A., Nottrup T.J., Berthelsen A.K. et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 96–99. DOI: 10.1016/j.radonc. 2009.03.011.
141. Lucchi M., Chella A., Melfi F. et al. Four-modality therapy in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2 (3): 237–242. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318031d05c.
142. Minatel E., Trovo M., Polesel J. et al. Tomotherapy after pleurectomy/decortication or biopsy for malignant pleural mesothelioma allows the delivery of high dose of radiation in patients with intact lung. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (12): 1862–1866. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318272601f.
143. Minatel E., Trovo M., Polesel J. et al. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up. *Lung Cancer.* 2014; 83 (1): 78–82. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.10.013.
144. Rice D.C., Smythe W.R., Liao Z. et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69 (2): 350–357. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.011.
145. Pagan V., Ceron L., Paccagnella A., Pizzi G. 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *J. Cardiovasc. Surg.* 2006; 47 (5): 595–601.
146. Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E. et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 122 (4): 788–795. DOI: 10.1067/mtc.2001.116560.
147. Tonoli S., Vitali P., Scotti V. et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series. *Radiother. Oncol.* 2011; 101 (2): 311–315. DOI: 10.1016/ j.radonc.2011.09.025.
148. Van Schil P.E., Baas P., Gaafar R. et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1362–1369. DOI: 10.1183/09031936.00039510.
149. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (7): 1196–1202. DOI: 10.1093/annonc/ mdm093.
150. Stahel R.A., Riesterer O., Xyrafas A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiother-

apy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (16): 1651–1658. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00208-9.
151. Rimner A., Zauderer M.G., Gomez D.R. et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (imprint) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (23): 2761–2768. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2675.
152. Bissett D., Macbeth F.R., Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin. Oncol.* 1991; 3 (6): 315–317. DOI: 10.1016/S0936-6555(05)80582-5.
153. MacLeod N., Chalmers A., O'Rourke N. et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma? A phase II trial. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (6): 944–950. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000499.
154. Davis S.R., Tan L., Ball D.L. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Austral. Radiol.* 1994; 38 (3): 212–214. DOI: 10.1111/j.1440-1673.1994.tb00177.x.
155. de Graaf-Strukowska L., van der Zee J., van Putten W., Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura – a single-institution experience with 189 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43 (3): 511–516. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00409-X.
156. Jenkins P., Milliner R., Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cancer.* 2011; 47 (14): 2143–2149. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.05.012.
157. Chapman E., Berenstein E.G., Dieguez M., Ortiz Z. Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD003880. DOI: 10.1002/14651858.CD003880.pub4.
158. Macleod N., Price A., O'Rourke N. et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer.* 2014; 83 (2): 133–138. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.11.004.
159. Jackson M.B., Pounder D., Price C. et al. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax.* 1999; 54 (3): 238–241. DOI: 10.1136/thx.54.3.238.
160. McNair A.G., Choh C.T., Metcalfe C. et al. Maximising recruitment into randomized controlled trials: the role of multidisciplinary cancer teams. *Eur. J. Cancer.* 2008; 44 (17): 2623–2626. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.08.009.
161. Taylor C., Shewbridge A., Harris J., Green J.S. Benefits of multidisciplinary teamwork in the management of breast cancer. *Breast Cancer.* 2013; (5): 79–85. DOI: 10.2147/BCTT.S35581.
162. Taplin S.H., Weaver S., Salas E. et al. Reviewing cancer care team effectiveness. *J. Oncol. Pract.* 2015; 11 (3): 239–246. DOI: 10.1200/JOP.2014.003350.
163. Munro A.J., Swartzman S. What is a virtual multidisciplinary team (vMDT)? *Br. J. Cancer.* 2013; 108 (12): 2433–2441. DOI: 10.1038/bjc.2013.231.
164. Bibby A.C., Williams K., Smith S. et al. What is the role of a specialist regional mesothelioma multidisciplinary team meeting? A service evaluation of one tertiary referral centre in the UK. *BMJ Open.* 2016; 6 (9): e012092. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012092.
165. NICE. Lung cancer: diagnosis and management, 2011. CG121. Available at: *https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-35109444863941*
166. Granieri A., Tamburello S., Tamburello A. et al. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013; (9): 1193–1202. DOI: 10.2147/NDT.S48965.
167. Arber A., Spencer L. 'It's all bad news': the first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Psychooncology.* 2013; 22 (7): 1528–1533. DOI: 10.1002/pon.3162.
168. Clayson H., Seymour J., Noble B. Mesothelioma from the patient's perspective. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2005; 19 (6): 1175–1190. DOI: 10.1016/j.hoc.2005.09.003.
169. Ball H., Moore S., Leary A. A systematic literature review comparing the psychological care needs of patients with mesothelioma and advanced lung cancer. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2016; (25): 62–67. DOI: 10.1016/j.ejon.2016.09.007.
170. Moore S., Teehan C., Cornwall A. et al. 'Hands of Time': the experience of establishing a support group for people affected by mesothelioma. *Eur. J. Cancer. Care.* 2008; 17 (6): 585–592. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2007.00912.x.
171. Chamming's S., Clin B., Brochard P. et al. Compensation of pleural mesothelioma in France: data from the French National Mesothelioma Surveillance Programme. *Am. J. Ind. Med.* 2013; 56 (2): 146–154. DOI: 10.1002/ajim.22106.
172. Cree M.W., Lalji M., Jiang B. et al. Under-reporting of compensable mesothelioma in Alberta. *Am. J. Ind. Med.* 2009; 52 (7): 526–533. DOI: 10.1002/ajim.20705.
173. Kuschner W.G., Varma R., Flores R., Carriere K.C. Missed opportunities to counsel patients with malignant pleural mesothelioma about causation and potential compensation. *Am. J. Med. Sci.* 2012; 343: 206–9. DOI: 10.1002/ajim.20705.
174. Ak G., Metintas M., Metintas S. et al. Three-dimensional evaluation of chemotherapy response in malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Radiol.* 2010; 74 (1): 130–135. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.02.002.
175. Armato S.G., Nowak A.K., Francis R.J. et al. Observer variability in mesothelioma tumor thickness measurements: defining minimally measurable lesions. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (8): 1187–1194. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000211.
176. Byrne M.J., Nowak A.K. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (2): 257–260.
177. Ceresoli G.L., Chiti A., Zucali P.A. et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (28): 4587–4593. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8999.
178. Frauenfelder T., Tutic M., Weder W. et al. Volumetry: an alternative to assess therapy response for malignant pleural mesothelioma? *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (1): 162–168. DOI: 10.1183/09031936.00146110.
179. Hilmi O., Güntülü Ak., Selma M. et al. Relationship between tumour size of MPM and its response to chemotherapy. *J. Health Sci.* 2007; 53 (1): 23–30. DOI: 10.1248/jhs.53.23.
180. Nowak A.K. CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005; 49 (Suppl. 1): S37–S40. DOI: 10.1016/j.lungcan.2005.03.030.
181. Plathow C., Klopp M., Thieke C. et al. Therapy response in malignant pleural mesothelioma-role of MRI using RECIST, modified RECIST and volumetric approaches in comparison with CT. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (8): 1635–1643. DOI: 10.1007/s00330-008-0918-9.
182. van Klaveren R.J., Aerts J.G., de Bruin H. et al. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004; 43 (1): 63–69. DOI: 10.1016/S0169-5002 (03)00292-7.
183. Byrne M.J., Nowak A.K. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (2): 257–260.
184. Plathow C., Klopp M., Thieke C. et al. Therapy response in malignant pleural mesothelioma-role of MRI using RECIST, modified RECIST and volumetric approaches in comparison with CT. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (8): 1635–1643. DOI: 10.1007/s00330-008-0918-9.
185. NICE. Suspected cancer: recognition and referral, 2015. NG 12. Available at: *https://www.nice.org.uk/guidance/ng12*

186. Carella R., Deleonardi G., D'Errico A. et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25 (1): 43–50.
187. Klebe S., Nurminen M., Leigh J., Henderson D.W. Diagnosis of epithelial mesothelioma using tree-based regression analysis and a minimal panel of antibodies. *Pathology*. 2009; 41 (2): 140–148. DOI: 10.1080/0031 3020802579250.
188. Lucas D.R., Pass H.I., Madan S.K. et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology*. 2003; 42 (3): 270–279. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01583.x.
189. Ordóñez N.G. Mesothelioma with signet-ring cell features: report of 23 cases. *Mod. Pathol.* 2013; 26 (3): 370–384. DOI: 10.1038/modpathol.2012.172.
190. Brockstedt U., Gulyas M., Dobra K. et al. An optimized battery of eight antibodies that can distinguish most cases of epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; 114 (2): 203–209. DOI: 10.1309/ QHCA-8594-TA7P-0DVQ.
191. Comin C.E., Dini S., Novelli L. et al. h-Caldesmon, a useful positive marker in the diagnosis of pleural malignant mesothelioma, epithelioid type. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (4): 463–469.
192. Comin C.E., Novelli L., Boddi V. et al. Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2001; 32 (5): 529–536. DOI: 10.1053/hupa.2001.24329.
193. Cury P.M., Butcher D.N., Corrin B., Nicholson A.G. The use of histological and immunohistochemical markers to distinguish pleural malignant mesothelioma and in situ mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia and reactive pleural fibrosis. *J. Pathol.* 1999; 189: 251–257. DOI:10.1002/(SICI)1096-9896(199910)189:2%3C251::AID-PATH412%3E3.0.CO;2-F.
194. Cury P.M., Butcher D.N., Fisher C. et al. Value of the mesothelium-associated antibodies thrombomodulin, cytokeratin 5/6, calretinin, and CD44H in distinguishing epithelioid pleural mesothelioma from adenocarcinoma metastatic to the pleura. *Mod. Pathol.* 2000; 13 (2): 107–112. DOI: 10.1038/modpathol.3880018.
195. Takeshima Y., Amatya V.J., Kushitani K. et al. Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology*. 2009; 54 (4): 667–676. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002373.
196. Roberts F., Harper C.M., Downie I., Burnett R.A. Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. A study of thirteen antibodies. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 116 (2): 253–262. DOI: 10.1309/XL6K-8E62-9FLD-V8Q8.
197. Mimura T., Ito A., Sakuma T. et al. Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA, and TTF-1: an optimal set of immunodiagnostic markers for pleural mesothelioma. *Cancer*. 2007; 109 (5): 933–938. DOI: 10.1002/cncr.22477.
198. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M. Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27 (2): 150–158.
199. Leers M.P., Aarts M.M., Theunissen P.H. E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology*. 1998; 32 (3): 209–216. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00349.x.
200. Klebe S., Brownlee N.A., Mahar A. et al. Sarcomatoid mesothelioma: a clinicalpathologic correlation of 326 cases. *Mod. Pathol.* 2010; 23 (3): 470–479. DOI: 10.1038/modpathol. 2009.
201. Gotzos V., Vogt P., Celio M.R. The calcium binding protein calretinin is a selective marker for malignant pleural mesotheliomas of the epithelial type. *Pathol. Res. Pract.* 1996; 192 (2): 137–147. DOI: 10.1016/S0344-0338(96)80208-1.
202. Attanoos R.L., Goddard H., Gibbs A.R. Mesothelioma-binding antibodies: thrombomodulin, OV 632 and HBME-1 and their use in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology*. 1996; 29 (3): 209–215. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1996.tb01393.x.
203. Brown R.W., Clark G.M., Tandon A.K., Allred D.C. Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 1993; 24 (4): 347–354. DOI: 10.1016/0046-8177(93)90080-Z.
204. Collins C.L., Ordonez N.G., Schaefer R. et al. Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 1992; 141 (4): 827–833.
205. Dejmek A., Brockstedt U., Hjerpe A. Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *APMIS*. 1997; 105 (11): 889–894.
206. Dejmek A., Hjerpe A. The combination of CEA, EMA, and BerEp4 and hyaluronan analysis specifically identifies 79% of all histologically verified mesotheliomas causing an effusion. *Diagn. Cytopathol.* 2005; 32 (3): 160–166. DOI: 10.1002/dc.20202.
207. Fetsch P.A., Abati A., Hijazi Y.M. Utility of the antibodies CA 19-9, HBME-1, and thrombomodulin in the diagnosis of malignant mesothelioma and adenocarcinoma in cytology. *Cancer*. 1998; 84 (2): 101–108.
208. Ordóñez N.G. The value of antibodies 44-3A6, SM3, HBME-1, and thrombomodulin in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma: a comparative study with other commonly used antibodies. *Am. J. Surg. Pathol*. 1997; 21 (12): 1399–1408.
209. Ordóñez N.G. Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Histopathology*. 1997; 31 (1): 25–30.
210. Kennedy A.D., King G., Kerr K.M. HBME-1 and antithrombomodulin in the differential diagnosis of malignant mesothelioma of pleura. *J. Clin. Pathol. 1*997; 50 (10): 859–862.
211. Clover J., Oates J., Edwards C. Anti-cytokeratin 5/6: a positive marker for epithelioid mesothelioma. *Histopathology.* 1997; 31 (2): 140–143.
212. González-Lois C., Ballestin C., Sotelo M.T. et al. Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathology*. 2001; 38 (6): 528–534. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2001.01157.x.
213. Delahaye M., van der Ham F., van der Kwast T.H. Complementary value of five carcinoma markers for the diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma metastasis, and reactive mesothelium in serous effusions. *Diagn. Cytopathol.* 1997; 17 (2): 115–120. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0339(199708)17:2%3C115::AID-DC6%3E3.0.CO;2-F.
214. Garcia-Prats M.D., Ballestin C., Sotelo T. et al. A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology*. 1998; 32 (5): 462–472. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00405.x.
215. Dejmek A., Hjerpe A. Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopathology*. 2000; 11 (1): 8–17. DOI: 10.1046/j.1365-2303.2000.00211.x.
216. Aerts J.G., Delahaye M., van der Kwast T.H. et al. The high post-test probability of a cytological examination renders fur-

ther investigations to establish a diagnosis of epithelial malignant pleural mesothelioma redundant. *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34 (8): 523–527. DOI: 10.1002/dc.20486.
217. al-Saffar N., Hasleton P.S. Vimentin, carcinoembryonic antigen and keratin in the diagnosis of mesothelioma, adenocarcinoma and reactive pleural lesions. *Eur. Respir. J.* 1990; 3 (9): 997–1001.
218. Wick M.R., Loy T., Mills S.E. et al. Malignant epithelioid pleural mesothelioma versus peripheral pulmonary adenocarcinoma: a histochemical, ultrastructural, and immunohistologic study of 103 cases. *Hum. Pathol.* 1990; 21 (7): 759–766. DOI: 10.1016/0046-8177(90)90036-5.
219. Bakir K., Koçer N.E., Deniz H., Güldür M.E. TTF-1 and surfactant-B as co-adjuvants in the diagnosis of lung adenocarcinoma and pleural mesothelioma. *Ann. Diagn. Pathol.* 2004; 8 (6): 337–341. DOI: 10.1053/j.anndiagpath.2004.08.003.
220. Di Loreto C., Puglisi F., Di Lauro V. et al. TTF-1 protein expression in pleural malignant mesotheliomas and adenocarcinomas of the lung. *Cancer. Lett.* 1998; 124 (1): 73–78. DOI: 10.1016/S0304-3835(97)00466-7.
221. Attanoos R.L., Griffin A., Gibbs A.R. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factorreceptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology*. 2003; 43 (3): 231–238. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01686.x.
222. Bateman A.C., al-Talib R.K., Newman T. et al. Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: predictive value of CA125 and HBME-1 expression. *Histopathology*. 1997; 30 (1): 49–56. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1996.d01-562.x.
223. Ordóñez N.G. Value of thyroid transcription factor-1, E-cadherin, BG8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24 (4): 598–606.
224. Cagle P.T., Brown R.W., Lebovitz R.M. p53 immunostaining in the differentiation of reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 1994; 25 (5): 443–448. DOI: 10.1016/0046-8177(94) 90115-5.
225. Husain A.N., Mirza M.K., Gibbs A. et al. How useful is GLUT-1 in differentiating mesothelial hyperplasia and fibrosing pleuritis from epithelioid and sarcomatoid mesotheliomas? An international collaborative study. *Lung Cancer.* 2014; 83 (3): 324–328. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.12.009.
226. Kato Y., Tsuta K., Seki K. et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod. Pathol.* 2007; 20 (2): 215–220. DOI: 10.1038/modpathol.3800732.
227. Kawamura K., Hiroshima K., Suzuki T. et al. CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immunohistochemistry. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 140 (4): 544–549. DOI: 10.1309/AJCPM2Z4NGIIPBGE.
228. Jo V.Y., Cibas E.S., Pinkus G.S. Claudin-4 immunohistochemistry is highly effective in distinguishing adenocarcinoma from malignant mesothelioma in effusion cytology. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122 (4): 299–306. DOI: 10.1002/cncy.21392.
229. Ordóñez N.G. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum. Pathol.* 2005; 36 (4): 372–380. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.01.019.
230. Pass H.I., Levin S.M., Harbut M.R. et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (15): 1417–1427. DOI: 10.1056/NEJMoa1115050.
231. Agha M.A., El-Habashy M.M., El-Shazly R.A. Role of fibulin-3 in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Egypt. J. Chest. Dis. Tuberc.* 2014; 63 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.10.004.
232. Elgazzar M., Embarak S., Refat A.M. et al. Value of plasma and pleural effusion fibulin-3 levels in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma effusions. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014; 63 (4): 883–888. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.08.001.
233. Creaney J., Dick I.M., Meniawy T.M. et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax*. 2014; 69 (10): 895–902. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205205.
234. Jennings A.L., Davies A.N., Higgins J.P. et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*. 2002; 57 (11): 939–944. DOI: 10.1136/thorax.57.11.939.
235. Abernethy A.P., Currow D.C., Frith P. et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *Br. Med. J.* 2003; 327 (7414): 523–528. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.523.
236. Bausewein C., Booth S., Gysels M., Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (2): CD005623. DOI: 10.1002/14651858.CD005623.
237. Galbraith S., Fagan P., Perkins P. et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J. Pain. Symptom Manage.* 2010; 39 (5): 831–838. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.024.
238. Higginson I.J., Bausewein C., Reilly C.C. et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (12): 979–987. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70226-7.
239. Farquar M. Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? *BMC Med.* 2014; (12): 194. DOI: 10.1186/s12916-014-0194-2.
240. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (2): e58–e68. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
241. NICE. Opiods in palliative care: safe and effective prescribing of strong opiods in palliative care of adults, 2012. CG 140. Available at: *https://www.nice.org.uk/guidance/ cg140*
242. NICE. Neuropathic pain – pharmacological management, 2013. CG 173. Available at: *https://www.nice.org.uk/ guidance/cg173/evidence*
243. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (2): 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
244. Cramp F., Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (11): CD006145. DOI: 10.1002/14651858.CD00 6145.
245. Ruiz Garcia V., Lopez-Briz E., Carbonell Sanchis R. et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (3): CD004310. DOI: 10.1002/14651858.CD004310.

Поступила 30.11.18
Received November 30, 2018