

Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Часть 2-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 2-я. *Пульмонология. 2018; 28 (6): 655–679. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-655-679*

Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma. Part 2

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 2. *Russian Pulmonology. 2018; 28 (6): 655–679 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-655-679*

Окончание; начало см. в № 5 / 2018

Раздел 8. Факторы, определяющие прогноз и своевременность начала лечения

По данной теме опубликовано немало доказательств, однако качество основной их массы низкое, поскольку они получены в ретроспективных сериях наблюдений. Часть доказательств получена с участием пациентов, включенных в клинические исследования, в которых стабильность результатов и качество доказательств выше.

При поиске прогностических факторов проанализировано множество исходных характеристик больных, включая демографические показатели (возраст, пол, раса), характеристики болезни (гистологический подтип, стадия в соответствии с различными системами стадирования), общее состояние по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*) или шкале Карновского, симптомы (особенно боль в грудной клетке и снижение массы тела), маркеры воспаления (общее число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов крови, уровень С-реактивного белка (СРБ), сывороточные маркеры системных заболеваний (гемоглобин, отклонение концентрации гемоглобина от идеального популяционного значения (160 г / л — для мужчин и 140 г / л — для женщин), сывороточный альбумин).

Для мезотелиомы (МТ) разработано несколько прогностических шкал, объединяющих группы про-

гностических признаков, выявленных у лиц со злокачественной мезотелиомой плевры (ЗМП) в деривационных когортах и впоследствии валидизированных в различных тестовых когортах, — прогностическая шкала Европейской организации по изучению и лечению рака легкого (*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), EPS*), шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США (*Cancer and Leukemia Group B (CALGB)*) [82–87] и модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания (*modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)*), разработанные ретроспективно в когорте пациентов с МТ [71], шкала прогнозирования выживаемости больных со злокачественным плевральным выпотом LENT (см. Приложение 2) [88], а также прогностическая модель, построенная на основании анализа «дерево принятия решений» (см. Приложение 2, рис. 2) [89] (2016).

Доказательства, полученные в очень крупных исследованиях

Выявлены 3 ретроспективных исследования ($n > 5\,000$) у лиц из популяционных регистров [90–92]. По данным этих исследований стабильно показано, что старший возраст, мужской пол, более высокая стадия заболевания и неэпителиоидные гистологические подтипы в целом прогнозируют более низкую

выживаемость. Несмотря на низкое качество этого доказательства и в связи с ретроспективным характером исследований, объем данных, проанализированных в этих исследованиях, и отсутствие противоположных доказательств повышают их надежность.

Данные Национального аудита рака легкого

P.Beckett et al. (2015) опубликованы данные больных МТ ($n = 8\,740$), включенных в Национальный аудит рака легкого [3]. Это самая крупная проспективная серия наблюдений в литературе. Преимуществом этого исследования является неселективный характер выборки, что отличает данное исследование от клинических исследований, в которые обычно включают тщательно отобранные популяции, как, например, для разработки прогностических шкал EORTIC и CALGB. Худшее общее состояние больного и неэпителиоидные гистологические подтипы были связаны с более низкой общей выживаемостью в этой когорте. Информация о гендерных различиях выживаемости отсутствует.

Прогностическая шкала EORTIC

Шкала EORTIC разработана *D.Curran et al.* (1998) [83] и основана на расчете максимальной вероятности для прогностических факторов, включенных в многофакторную модель, созданная для лиц ($n = 204$; 89 % — мужчины), принимавших участие в клинических исследованиях по химиотерапии (ХТ) в Европе. Оценка общего состояния всех больных составила 0–2 балла. Более подробно эта шкала описана в Приложении 2.

Прогностические группы CALGB

J.E.Herndon et al. изучались прогностические факторы в группе пациентов с ЗМП ($n = 337$), ранее не получавших ХТ и включенных в исследования II фазы по ХТ [87]. Для установления прогностической значимости исходных параметров использовались анализ выживаемости Кокса и экспоненциальное регрессионное дерево. Результаты были объединены в 6 отдельных прогностических подгрупп. *J.Edwards et al.* [86] валидизирована шкала CALGB в ретроспективном исследовании для британской популяции.

В недавнем крупном исследовании, выполненном в Западной Австралии *T.M.Meniawy et al.* [85], указанная шкала валидизирована для популяции больных, 62 % которых получали ХТ. Это гораздо более высокий процент, чем доля пациентов с МТ, получающих ХТ в настоящее время в Великобритании, поэтому медиана выживаемости, полученная в валидизационном исследовании, должна существенно превышать таковую, наблюдаемую сегодня в Великобритании.

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови

Этот показатель изучался в 5 исследованиях по МТ. Доказательства прогностической ценности соотношения нейтрофилов и лимфоцитов крови были проанализированы *T.M.Meniawy et al.* [85], которые

пришли к выводу, что пороговое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов различалось в разных исследованиях, его самостоятельный прогностический эффект был непостоянным и это соотношение в проспективных исследованиях не валидизировано. Более подробная информация об этих работах представлена в Приложении 2.

Модифицированная прогностическая шкала Глазго

При помощи шкалы mGPS больные раком стратифицируются в зависимости от уровня СРБ и сывороточного альбумина. В исследовании [71] показано, что балльная оценка по этой шкале является самостоятельным фактором прогноза общей выживаемости при ЗМП (риск неблагоприятного исхода (*hazard ratio* — HR) — 2,6; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,6–4,2; $p < 0,001$), но не валидизирована в проспективных исследованиях.

Прогностическая модель «дерево принятия решений»

F.J.Brim et al. разработана прогностическая модель с применением дерева классификации и регрессии в неселекционированной популяции ($n = 482$) из Западной Австралии с впервые диагностированной ЗМП, отобранных ретроспективно ($n = 274$) и проспективно ($n = 208$) [89]. В отличие от когорт, использованных для разработки шкал EORTIC и CALGB, которые состояли из лиц, включенных в клинические исследования по ХТ, в исследовании *F.J.Brim et al.* принимали участие все больные, у которых в период включения в исследования был подтвержден диагноз ЗМП. Эта модель была валидизирована в когорте, состоящей из лиц с ЗМП ($n = 177$), отобранных проспективно в Бристоле (Великобритания). Валидизационная когорта, скорее всего, была в высокой степени репрезентативной для типичных больных с впервые диагностированной ЗМП в Великобритании. Модель использовалась для прогноза летального исхода в течение 18 мес. Наибольшее влияние на выживаемость в дериивационной когорте оказывало снижение массы тела, под которым понималась любая ее потеря, оцененная врачами как существенная. «Дерево принятия решений» для классификации больных в прогностические группы приведено в табл. 13. Внутри этой модели влияние на прогноз оказывали гистоло-

Таблица 13
«Дерево принятия решений» для классификации*
Table 13
Brim decision tree classification*

Прогностическая группа	Средняя выживаемость (медиана; интерквартильный разброс), мес.	
	тестовая когорта	когорта валидации
1-я	34,0 (22,9–47,0)	Нет данных
2-я	17,7 (11,6–25,9)	11,93 (8,53–18,56)
3-я	12,0 (6,0–20,6)	9,89 (4,84–17,81)
4-я	7,4 (3,3–11,1)	5,68 (3,12–10,84)

Примечание: * — данная модель представлена в Приложении 2.
Note: *, this model is presented in Appendix 2.

гический подтип, снижение массы тела, общее состояние, уровень гемоглобина и сывороточного альбумина. С-статистика для деривационной когорты составила 0,76, чувствительность — 94,5 % (95%-ный ДИ — 91,4–96,7 %), специфичность — 38,2 % (95%-ный ДИ — 30,6–46,3 %). Положительное прогностическое значение для смерти в течение 18 мес. составило 76 % (95%-ный ДИ — 71,5–80,1 %). С-статистика для данной модели в валидизационной когорте составила 0,68 (95%-ный ДИ — 0,60–0,75).

Шкала LENT

Для прогнозирования выживаемости в случае злокачественного плеврального выпота *A.O. Clive et al.* разработана прогностическая шкала LENT [88]. Для расчета прогностической оценки по этой шкале используется показатель уровня лактатдегидрогеназы плевральной жидкости ($> 1\,500$ МЕ / л), оценка общего состояния по шкале ECOG (см. Приложение 2 для полного описания системы начисления баллов), показатель соотношения нейтрофилов и лимфоцитов крови и тип опухоли.

Для оценки влияния типа злокачественных клеток на выживаемость проанализированы данные 3 крупных международных исследований. Затем в 2 британских проспективных когортах больных со злокачественным плевральным выпотом проведен более подробный анализ индивидуальных прогностических факторов. Одна когорта использовалась для разработки прогностической шкалы, другая — для ее валидации. Изучалось влияние 14 заранее отобранных показателей на выживаемость при использовании многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса.

При среднем и высоком риске по шкале LENT риск летального исхода (95%-ный ДИ) составил 1,49 (1,03–2,15) и 5,97 (3,58–9,97) относительно лиц с низким риском по шкале LENT. Взаимосвязь между баллом по шкале LENT и медианой выживаемости показана в табл. 14.

Симптомы

В качестве прогностических показателей изучались боль в грудной клетке и снижение массы тела [82, 85, 87]. В ретроспективной серии наблюдений боль в грудной клетке была связана с более низкой общей выживаемостью во всех 3 исследованиях, хотя и не входила в проспективную валидизацию. Данные

о прогностическом значении снижения массы тела неоднозначны. В исследованиях [85, 87] снижение массы тела явилось фактором прогноза выживаемости, в работе [82] таковой отсутствовал.

Доказательства

Низкая выживаемость при ЗМП связана со старшим возрастом, мужским полом, неэпителиоидным гистологическим типом опухоли и плохим общим состоянием. *Уровень доказательств — 2⁺*.

Прогностическая шкала LENT позволяет приблизительно оценить среднюю выживаемость при первом обследовании больного с плевральным выпотом, обусловленным ЗМП. *Уровень доказательств — 2⁺*.

Использование прогностических шкал EPS и CALGB позволяет надежно отделить пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости, однако они исследовались только ретроспективно и только у лиц с хорошим общим состоянием, в большинстве случаев получавших ХТ. *Уровень доказательств — 2⁺*.

Маркеры воспаления — лейкоциты и тромбоциты крови, СРБ, сывороточный альбумин, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов могут прогнозировать выживаемость, но для их валидации нужны дополнительные исследования, преимущественно проспективные. *Уровень доказательств — 3*.

Модель «дерево принятия решений» позволяет разделить больных с впервые диагностированной ЗМП на группы с разной средней выживаемостью на основании показателей, которые обычно исследуются в повседневной практике в подавляющем большинстве случаев. *Уровень доказательств — 2⁺*.

Рекомендации

- При первоначальном обследовании больного с ЗМП рекомендуется использовать прогностические шкалы (класс D).
- Прогностические шкалы могут дать важную информацию о выживаемости, но не должны использоваться для выбора лечения (класс D).
- Рекомендуется использовать одну из следующих прогностических шкал:
 - EORTC;
 - CALGB;
 - mGPS;
 - 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

Опубликованные данные значительно расходятся в оценке эффективности плевротомии, которая во многом зависит от своевременности выполнения, применения лучевой терапии (ЛТ) и других методов лечения и необходимости дальнейшего дренирова-

Таблица 14
Шкала LENT и средняя выживаемость

Table 14
Summary of LENT score and median survival

Категория риска	Общий балл по шкале	Средняя выживаемость (медиана; интерквартильный разброс), дни
Низкий	0–1	319 (228–549)
Умеренный	2–4	130 (47–467)
Высокий	5–7	44 (22–77)

ния плевральной полости, а также оценки самого пациента.

Мнения разных авторов о своевременности выполнения плевродеза также существенно различаются. Во многих исследованиях, в которых сообщалось об эффективности применения плевродеза в заданный момент, не учитывались умершие или пациенты, не имевшие возможности посещать клинику для дальнейшего наблюдения, в связи с чем частота успешного плевродеза завышалась.

R.C.Rintoul et al. проводилось прямое сравнение видеоторакоскопической (ВТС) частичной плеврэктоми (ЧПЭ) с тальковым плевродезом (с использованием пудры или суспензии талька). Несмотря на то, что эффективность плевродеза, оцененная с помощью рентгенографии органов грудной клетки, в ранние сроки была выше в группе ВТС ЧПЭ, она не сохранялась в течение всего периода наблюдения (37 % — для талькового плевродеза; 59 % — для ВТС ЧПЭ через 1 мес.; 60 % — для обоих вариантов через 3 мес.; 57 % — для талькового плевродеза; 77 % — для ВТС ЧПЭ через 6 мес.; 77 % — для талькового плевродеза; 70 % — для ВТС ЧПЭ через 12 мес.) [93]. При использовании ВТС ЧПЭ не улучшались ни выживаемость (основной конечный показатель), ни легочная функция. После ВТС ЧПЭ достоверно повысились частота осложнений (31 % vs 14 %) и длительность пребывания в стационаре (7 дней vs 3 дней), несколько улучшалось качество жизни (КЖ), но только через 6 мес. наблюдения и не всех его аспектов.

H.E.Davies et al. выполнено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) для сравнения имплантируемого плеврального катетера и плевродеза тальковой суспензией при злокачественном плевральном выпоте, сопровождавшемся клиническими проявлениями, при этом различий в эффективности плевродеза или в уменьшении одышки по оценке пациентов не выявлено [94].

E.T.Fysh et al. проанализирована крупная ретроспективная серия наблюдений, при этом различия между хирургическим и «медикаментозным» плевродезом при ЗМП не получено (полный эффект — 28,2 % vs 29,7 %, частичный эффект — 39,7 % vs 38,8 % соответственно) [95]. В другой ретроспективной серии наблюдений *S.Bielsa et al.* показана более низкая эффективность плевродеза при МТ (66 %) и раке легкого (63 %) по сравнению с раком молочной железы (77 %) и другими заболеваниями (74 %) [96].

Еще в 2 исследованиях в несравнительной серии наблюдений у лиц с ЗМП эффективность ВТС плевродеза составила 81–98 %, но эти исследования были ретроспективными, имели систематические ошибки, связанные с отбором, и использовались разные определения плевродеза [97, 98].

В исследованиях с участием пациентов с разной этиологией злокачественного плеврального выпота эффективность плевродеза составила 80–86 % без различий между ЗМП и другими злокачественными плевральными выпотами, однако в одном из этих исследований основной акцент был сделан на

общем состоянии, а не на эффективности плевродеза [99–101].

Доказательства

При плевральном выпоте, обусловленном ЗМП, эффективность плевродеза ниже, чем при других злокачественных плевральных выпотах. *Уровень доказательств* — 2⁻.

Ни одна из существующих методик борьбы с плевральным выпотом (плеврэктоми, ВТС, торакоскопический тальковый плевродез с использованием пудры или суспензии талька либо имплантируемый плевральный катетер) не имеет преимуществ перед остальными с точки зрения контроля над симптомами или эффективности плевродеза в случае ЗМП. *Уровень доказательств* — 1⁻.

ВТС ЧПЭ — дорогостоящая процедура, связанная с более высоким риском осложнений и более длительным пребыванием в стационаре по сравнению с плевродезом тальковой суспензией. *Уровень доказательств* — 1⁺.

ВТС ЧПЭ сопровождается минимальным улучшением КЖ по сравнению с плевродезом тальковой суспензией у пациентов, выживаемость у которых составила > 6 мес. *Уровень доказательств* — 1⁻.

Имплантируемые плевральные катетеры и плевродез тальковой суспензией при ЗМП и других злокачественных плевральных выпотах имеют одинаковое влияние на исходы, оцениваемые самими больными. *Уровень доказательств* — 1⁺⁺.

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 А).
- Для борьбы с плевральным выпотом при ЗМП плевродез с использованием суспензии талька или торакоскопический плевродез с использованием пудры талька более предпочтительны, чем ВТС ЧПЭ (класс А).

Раздел 10. Хирургическое лечение злокачественной мезотелиомы плевры

Хирургическое лечение применяется у тщательно отобранных лиц с ЗМП, начиная с 1950-х годов, хотя его роль остается неоднозначной. Хирургическое лечение может применяться и паллиативно для уменьшения объема опухоли, борьбы с плевральным выпотом, уменьшения легочной рестрикции или в попытке макроскопически полностью резецировать опухоль, увеличить продолжительность жизни или улучшить КЖ. Специалистами Комитета международной ассоциации по стадированию и исследованию прогностических факторов рака легкого предложено следующее определение хирургического лечения, адаптированное к настоящим рекомендациям [102]:

1. ЧПЭ: частичное удаление париетальной или висцеральной плевры с диагностической или паллиативной целью, но не затрагивающее основную массу опухоли. Это выполняется при ВТС или торакоскопии.
2. Плеврэктомия с декортикацией (ПД): париетальная и висцеральная плеврэктомия с целью полной макроскопической резекции всей массы опухоли без резекции диафрагмы или перикарда.
3. Расширенная плеврэктомия с декортикацией легкого (РПДЛ): плеврэктомия париетальной и висцеральной плевры с целью полной макроскопической резекции опухоли, резекции диафрагмы и / или перикарда при необходимости.
4. Экстраплевральная пульмонэктомия (ЭППЭ): полная резекция париетальной плевры, перикарда, диафрагмы, легкого и висцеральной плевры.

Обзор доказательств

Выявлены и проанализированы 95 статей, из которых 12 рассматривались подробно [83, 93, 103–112], среди них 3 РКИ, 4 систематических обзора, 5 проспективных наблюдательных исследований и 2 ретроспективных исследования.

Плеврэктомия

В систематическом обзоре [110] объединены 34 исследования, в которых плеврэктомия выполнена в общей сложности 1 916 пациентам. В 12 исследованиях выполнялась РПДЛ, в 8 — плеврэктомия, в 14 — ЧПЭ. Все исследования были наблюдательными с высоким риском систематических ошибок. Периоперационная летальность составила 0–11 %, периоперационная болезненность — 13–43 %. Медиана общей выживаемости составила 7,1–21,7 мес., выживаемость без рецидива — 6–16 мес.

В исследование MesoVATS [93] включены лица ($n = 196$) с предполагаемой или подтвержденной МТ (данное заболевание верифицировано в 175 случаях), которым в рандомизированном порядке выполнены либо тальковый плевродез, либо ВТС ЧПЭ. Основным конечным показателем явилась выживаемость в течение 1 года, которая составила 52 % (95%-ный ДИ — 41–62 %) в группе ВТС ЧПЭ и 57 % (95%-ный ДИ — 46–66 %) — в группе талькового плевродеза (HR — 1,04; 95%-ный ДИ — 0,76–1,42; $p = 0,81$). Хирургические осложнения встречались достоверно чаще после ВТС ЧПЭ, чем после талькового плевродеза: у 24 (31 %) из 78 и 10 (14 %) из 73 больных соответственно ($p = 0,019$). Медиана длительности пребывания в стационаре была больше на 7 дней (интерквартильный разброс — 5–11) у лиц, перенесших ВТС ЧПЭ по сравнению с 3 днями (интерквартильный разброс — 2–5) у пациентов, перенесших тальковый плевродез ($p < 0,0001$).

Расширенная плеврэктомия с декортикацией и экстраплевральная пульмонэктомия

В исследовании радикального хирургического лечения при МТ (*Mesothelioma and Radical Surgery* (MARS)) ЭППЭ сравнивалась с отсутствием хирур-

гического лечения ЗМП [103]. В него включались пациенты с морфологически подтвержденной ЗМП, общее состояние которых позволяло провести тримодальную терапию. Во всех случаях выполнялась индукционная ХТ препаратами платины с последующей клинической оценкой, после чего больные были рандомизированы для ЭППЭ с послеоперационным облучением гемиторакса либо лечились без ЭППЭ. Из включенных в исследование пациентов ($n = 112$) 50 были рандомизированы для ЭППЭ ($n = 24$) и лечения без ЭППЭ ($n = 26$). ЭППЭ успешно выполнена в 16 из 24 случаев. В группе ЭППЭ зарегистрировано 2 летальных исхода в течение 30 дней, еще 1 пациент скончался после выписки из больницы. В группе без ЭППЭ зарегистрирован 1 летальный исход после ЭППЭ, выполненной за рамками данного исследования в другом медицинском центре. HR общей выживаемости в группах ЭППЭ и без ЭППЭ составил 1,90 (95%-ный ДИ — 0,92–3,93; $p = 0,082$), а после коррекции по возрасту, гистологическому подтипу, стадии и полу возрос до 2,75 (95%-ный ДИ — 1,21–6,26; $p = 0,016$). Медиана выживаемости составила 14,4 (5,3–18,7) мес. — для группы ЭППЭ и 19,5 мес. (от 13,4 до пока не определенного времени) — для группы без ЭППЭ. КЖ оценивалось у рандомизированных пациентов ($n = 49$) групп ЭППЭ ($n = 23$) и без ЭППЭ ($n = 26$); вопросник по КЖ заполнили больные групп ЭППЭ ($n = 12$) и без ЭППЭ ($n = 19$). Средний балл был ниже в группе ЭППЭ, однако при анализе КЖ достоверных различий между группами не выявлено.

Валидность результатов исследования MARS вызвала активные дискуссии. В частности, исследование критиковалось за то, что оно не имело достаточной мощности для выявления преимуществ выживаемости в связи с ЭППЭ и операционная летальность в этом исследовании была выше, чем в других исследованиях того периода. Авторы MARS ответили, что летальность после ЭППЭ (2 из 19; 10,5 %; 95%-ный ДИ — 1,3–33,1 %) находится в рамках, полученных в систематическом обзоре 34 исследований ($n = 2 320$), в котором 30-дневная летальность составила 0–11,8 % [113]. Более того, отмечено, что медиана выживаемости в группе ЭППЭ в исследовании MARS, составившая 14,4 мес. от момента рандомизации, была такой же, как и в крупных сериях наблюдений, описанных в литературе (10–14 мес.).

C.Q.Cao *et al.* [108] выполнен систематический обзор 34 исследований с участием лиц ($n = 2 462$), которым была проведена ЭППЭ по поводу ЗМП. Все исследования были наблюдательными и имели высокий риск систематических ошибок. Медиана общей выживаемости составила от 9,4 до 27,5 мес., а 1-, 2- и 5-летняя выживаемость — 36–83, 5–59 и 0–24 % соответственно. Общая периоперационная выживаемость составила 0–11,8 %, а периоперационная болезненность — от 22 до 82 %. КЖ, оцененное в 3 исследованиях, улучшилось почти по всем разделам через 3 мес. после операции. Медиана общей выживаемости среди пациентов, получивших тримо-

дальнюю терапию, в т. ч. ЭППЭ и адъювантную ХТ, составила 13,0–23,9 мес.

В 2 метаанализах сравнивались исходы после ПД и после ЭППЭ. Все исследования, включенные в анализ, были наблюдательными с высоким риском систематических ошибок. В метаанализ *E. Taioli et al.* [114] были включены лица, перенесшие ПД ($n = 1\,512$) и ЭППЭ ($n = 1\,391$). По сравнению с группой ПД в группе ЭППЭ было больше летальных исходов в ранние сроки (4,5 % vs 1,7 %; $p < 0,05$). Двухлетняя летальность достоверно не различалась между группами, но существенно различалась в разных исследованиях. В метаанализ *C.Q. Cao et al.* (2014) [111] были включены больные, перенесшие ЭППЭ ($n = 632$) и РПДЛ ($n = 513$) [111]. Общая периоперационная летальность была достоверно ниже после РПДЛ, чем после ЭППЭ (2,9 % vs 6,8 %; относительный риск (*relative risk* – RR) – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,31–0,91; $p = 0,02$; $I_2 = 0$ %). Периоперационная болезненность также была достоверно ниже после РПДЛ, чем после ЭППЭ (27,9 % vs 62,0 %; RR – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,30–0,63; $p < 0,0001$; $I_2 = 44$ %). Для сравнения общей выживаемости между этими группами в рамках данного метаанализа данных недостаточно.

Влияние ПД на легочную функцию и КЖ оценивались во многих небольших когортных исследованиях. Ни в одном из исследований не сопоставлялись исходы заболевания с таковыми у лиц, не подвергавшихся хирургическому лечению, поэтому результаты следует интерпретировать осторожно. *N.M. Mollberg et al.* получено, что КЖ не ухудшалось у ($n = 28$ больных с хорошим общим состоянием (функциональный класс (ФК) – 0–1), которые перенесли ПД [104]. *S. Bölükbas et al.* отмечено, что в случае радикальной плеврэктомии ($n = 16$) средняя форсированная жизненная емкость легких улучшилась с 55 до 69 %_{долж.} ($p < 0,01$) [105]. *T. Ploenes et al.* ретроспективно проанализированы исходы после ЭППЭ ($n = 25$) и ПД ($n = 23$) [107]. После ПД легочная функция достоверно не снизилась. В группе ЭППЭ медиана жизненной емкости легких снизилась с 78 до 48 %_{долж.} ($p < 0,001$). *D. Burkholder et al.* оценивалось КЖ у больных ($n = 36$), перенесших ПД [106]. Отмечено, что общее КЖ не изменилось у пациентов, показатель общего состояния которых (ФК) составил 0 ($n = 17$) и улучшилось при ФК 1–2 ($n = 19$).

В настоящее время в Великобритании идет набор больных с многоцентровое рандомизированное

исследование MARS-2, в котором РПДЛ сравнивается с отсутствием хирургического лечения [112]. Результаты этого исследования ожидаются с большим интересом.

Доказательства

ВТС ЧПЭ не оказывает влияния на общую выживаемость и приводит к повышению риска осложнений и более длительному пребыванию в стационаре по сравнению с тальковым плевродезом. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При ЭППЭ в комбинации с ХТ и ЛТ выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При РПДЛ отмечается более низкая периоперационная летальность по сравнению с ЭППЭ. *Уровень доказательств* – 1[–].

КЖ и легочная функция не всегда ухудшаются у лиц, направленных на ПД. *Уровень доказательств* – 2[–].

Рекомендации

- ВТС ЧПЭ при ЗМП не имеет преимуществ по сравнению с тальковым плевродезом (класс А).
- При ЗМП не рекомендуется ЭППЭ (класс В).
- РПДЛ не рекомендуется вне клинических исследований (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

Роль ВТС ЧПЭ и РПДЛ в ведении пациентов с благоприятным прогнозом требует изучения в клинических исследованиях с тщательной оценкой КЖ.

Раздел 11. Системное противоопухолевое лечение

Доказательства

При поиске литературы выявлено более 200 публикаций, в которых оценивается роль системного лечения. Из них 69 не имели отношения к обсуждаемому вопросу. Из анализа исключались статьи, в дизайне которых основное место отводилось тримодальной или ЛТ, а также исследования, по данным которых изучалась интраплевральная ХТ или фотодинамическая терапия в сочетании с хирургическим лечением. В анализ включались статьи по изучению роли неоадъювантной или адъювантной терапии в сочетании с хирургическим лечением.

Доказательства по системной терапии 1-й линии

Почти все выявленные исследования по терапии 1-й линии были нерандомизированными исследованиями II фазы, и только 4 крупных исследования были

Таблица 15
Рандомизированные исследования III фазы по терапии 1-й линии при злокачественной мезотелиоме плевры
Table 15
Randomised phase III trials in first-line treatment of malignant pleural mesothelioma

Исследование	Год публикации	Группы лечения	Общая выживаемость, мес.	p
[115]	2003	Пеметрексед / цисплатин vs цисплатин	12,1 vs 9,3	0,020
[116]	2005	Ралитрексед / цисплатин vs цисплатин	11,4 vs 8,8	0,048
[117]	2008	Активный контроль над симптомами + химиотерапия vs активный контроль над симптомами	8,5 vs 7,6	0,290
[119]	2015	Пеметрексед / цисплатин / бевацизумаб vs пеметрексед / цисплатин	18,8 vs 16,1	0,017

рандомизированными исследованиями III фазы, по данным которых изучалась новая системная терапия в сравнении со стандартной терапией. В 2 из этих крупных исследований пациенты контрольной группы получали монотерапию цисплатином, в 1 исследовании лечение в контрольной группе заключалось в активном контроле над симптомами. Данные исследований III фазы суммированы в табл. 15.

В первом опубликованном крупном рандомизированном исследовании EMPHASIS сравнивалась 3-недельная внутривенная ХТ антифолата пеметрекседом в дозе 500 мг / м² и цисплатином в дозе 75 мг / м² с монотерапией цисплатином в дозе 75 мг / м² (контрольная группа) [115]. Основным конечным показателем являлась выживаемость. Дополнительными конечными показателями были время до прогрессирования болезни, развития неэффективности лечения, частота и длительность ответа опухоли на лечение. В группе пеметрекседа / цисплатина рандомизированы 226 больных, в группу монотерапии цисплатином — 222. Медиана выживаемости при лечении пеметрекседом / цисплатином была больше, чем при монотерапии цисплатином — 12,1 и 9,3 мес. соответственно ($p = 0,020$). Медиана времени до прогрессирования болезни была достоверно больше у получавших пеметрексед и цисплатин по сравнению с получавшими только цисплатин (5,7 мес. vs 3,9 мес.; $p = 0,001$). Медиана времени до развития неэффективности лечения также была достоверно больше в группе пеметрекседа / цисплатина, чем в контрольной. Частота ответа на лечение составила 41 % в группе пеметрекседа / цисплатина и 17 % — в контрольной группе.

Пока шел набор пациентов в это исследование, было зарегистрировано избыточное токсическое влияние на костный мозг, вероятно, за счет снижения содержания фолиевой кислоты, вызванного пеметрекседом, и принято решение во всех случаях в обеих группах назначить витамин В₁₂ в виде внутримышечных инъекций и фолиевую кислоту в таблетках. Это уменьшило токсическое воздействие на костный мозг; сейчас добавление витаминов является стандартом лечения для всех получающих пеметрексед. Частота тошноты, рвоты, утомляемости, диареи, дегидратации и стоматита были достоверно выше в группе пеметрекседа / цисплатина.

EORTC (2005) опубликовано во многом аналогичное РКИ [116]. Лица основной группы получали антифолат ралтитрексед в сочетании с цисплатином (группа В), а контрольной — монотерапию цисплатином (группа А). Ралтитрексед аналогичен пеметрекседу по основному механизму действия — ингибированию тимидилатсинтазы, за счет чего предотвращается синтез нуклеотида-предшественника пиримидина. Конечными показателями были общая выживаемость, частота ответа на лечение и КЖ. У всех включенных в исследование должны были отмечены хорошие общее состояние (ФК 0–2 по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) и гематологические, почечные и печеночные функциональные показатели. Рандо-

мизированы 250 больных (80 % мужчины; средний возраст — 58 лет). Основными проявлениями токсичности III и IV степени были нейтропения и рвота, которые встречались вдвое чаще в группе комбинированного лечения. Среди пациентов, у которых удалось измерить основные показатели заболевания ($n = 213$), частота ответа на лечение составила 13,6 % (группа А) по сравнению с 23,6 % (группа В); $p = 0,056$. Медиана общей и 1-годовой выживаемости в группах А и В составила 8,8 (95%-ный ДИ — 7,8–10,8) и 11,4 мес. (95%-ный ДИ — 10,1–15,0) и 40 и 46 % соответственно ($p = 0,048$).

M.F.Muers et al. проведено крупное РКИ MS01 [117], участники которого были рандомизированы в 3 группы:

- группа А: симптоматическая терапия для контроля над симптомами. Основными элементами симптоматической терапии были регулярное наблюдение в специализированной клинике, структурированное врачебное, психологическое и социальное обследование при каждом посещении клиники, быстрое привлечение дополнительных специалистов и помощь среднего медперсонала. При необходимости пациенты получали глюкокортикостероиды, анальгетики, стимуляторы аппетита, бронходилататоры или паллиативную ЛТ.
- группа 2: симптоматическая терапия для контроля над симптомами + ХТ митомицином, цисплатином и винбластином (MVP).
- группа 3: симптоматическая терапия для контроля над симптомами + ХТ винорелбином.

Для подтверждения улучшения выживаемости в течение 3 мес. требовалось включить в исследование 840 больных (по 280 в каждую группу), однако из-за медленного набора дизайн исследования был пересмотрен и оба химиотерапевтических режима были объединены в одну группу. При таком дизайне для достоверного выявления улучшения медианы выживаемости с 9 мес. при симптоматической терапии до 12 мес. при использовании комбинации симптоматической + ХТ требовалось включение 420 пациентов — в группу контроля над симптомами ($n = 140$) и в группу контроля над симптомами + ХТ ($n = 280$). Рандомизированы пациенты с ЗМП ($n = 409$) из 76 центров Великобритании и 2 центров Австралии, получавшие только симптоматическую терапию ($n = 136$); симптоматическую терапию + MVP ($n = 137$) (4 цикла митомицина 6 мг / м², винбластин 6 мг / м² и цисплатина 50 мг / м² каждые 3 нед.) и симптоматическую терапию + винорелбин ($n = 136$) (1 инъекция 30 мг / м² каждую неделю в течение 12 нед.). По результатам показано, что при добавлении ХТ к симптоматической терапии выживаемость достоверно не улучшилась (HR — 0,89; 95%-ный ДИ — 0,72–1,10; $p = 0,29$). Медиана выживаемости составила 7,6 мес. в группе симптоматической терапии и 8,5 мес. — в группе контроля над симптомами + ХТ. Различий между группами по 4 из заранее определенных подшкал КЖ (физическое состояние, боль, одышка и общее состояние здоровья) ни при одном визите в первые 6 мес. не полу-

чено. Авторы исследования критиковали за решение объединить в одну группу 2 разных режима ХТ, что не позволило установить различия в эффективности этих режимов [118].

По данным более позднего открытого РКИ III фазы MAPS (*Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study*), проведенного G.Zalcman et al., представлены данные о добавлении бевацизумаба к пеметрекседу и цисплатину у лиц со впервые выявленной ЗМП [119]. В исследование были включены пациенты 73 больниц Франции в возрасте 18–75 лет с неоперабельной ЗМП, ранее не получавшие ХТ, без серьезных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и с физическим состоянием 0–2 балла по шкале ECOG, у которых отмечен как минимум 1 симптом, поддающийся объективной оценке (плевральный выпот) или измерению (опухолевое утолщение плевры) при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки; ожидаемая продолжительность жизни составила > 12 мес. Пациенты были стратифицированы в соответствии с гистологическим подтипом (эпителиоидный, саркоматоидный или смешанный), общим физическим состоянием по шкале ВОЗ 0–1 или 2 балла, исследовательским центром, в котором они проходили лечение, и анамнезом курения (курящие или никогда не курившие). Больные получали внутривенно пеметрексед 500 мг / м² + цисплатин 75 мг / м² в комбинации с бевацизумабом 15 мг / кг или не получавшие бевацизумаб; 6 курсов по 21 дню. Лечение прекращалось при прогрессировании заболевания или развитии токсических эффектов. Основным конечным показателем была общая выживаемость в популяции, предназначавшейся для лечения (*intention-to-treat population*). Пациенты (*n* = 448) были рандомизированы в 2 группы: получавшие бевацизумаб 15 мг / кг (*n* = 223) и не получавшие бевацизумаб (*n* = 225). В группе бевацизумаба 15 мг / кг отмечена достоверно более высокая общая выживаемость (медиана – 18,8 мес.; 95%-ный ДИ – 15,9–22,6) по сравнению с лицами, не получавшими бевацизумаб (16,1 мес.; 95%-ный ДИ – 14,0–17,9; HR – 0,77; 95%-ный ДИ – 0,62–0,95; *p* = 0,0167). В целом побочные эффекты III–IV степени наблюдались у 158 (71 %) из 222 пациентов, получавших бевацизумаб 15 мг / кг, и у 139 (62 %) из 224 больных, не получавших бевацизумаб. В группе бевацизумаба 15 мг / кг отмечено больше побочных эффектов III степени, более высокие показатели гипертензии и тромботических осложнений по сравнению с группой не получавших бевацизумаб. В настоящее время лечение бевацизумабом в Великобритании не разрешено.

В рамках международной программы расширенного доступа EAP, возглавляемой A.Santoro, наблюдались > 3 000 лиц с МТ, получавших монотерапию пеметрекседом или комбинацию пеметрекседа с цисплатином или карбоплатином [120]. При гистологически верифицированной неоперабельной ЗМП назначался пеметрексед в дозе 500 мг / м² в комбинации с цисплатином в дозе 75 мг / м² или карбоплатином, АУС 5 однократно каждые 21 день со стан-

дартной премедикацией. Пациенты, ранее не получавшие ХТ (*n* = 1 704), получали пеметрексед + цисплатин (*n* = 843) или пеметрексед + карбоплатин (*n* = 861) с оценкой безопасности. Популяция для оценки эффективности состояла из больных, получавших пеметрексед + цисплатин (*n* = 745) и пеметрексед + карбоплатин (*n* = 752); лечащим врачом оценивался опухолевый ответ на лечение. В группе получавших пеметрексед + цисплатин частота ответа на лечение составила 26,3 % vs 21,7 % в группе пеметрексед + карбоплатин. В обеих группах были сходными 1-годовая выживаемость (63,1 и 64,0 % соответственно) и медиана времени до прогрессирования болезни (7,0 и 6,9 мес. соответственно). На основе этих данных комбинация пеметрекседа + карбоплатин признана приемлемой альтернативной двухкомпонентной терапией 1-й линии, особенно в случаях противопоказаний к цисплатину, хотя эти данные получены не в РКИ.

Системная терапия 2-й линии при злокачественной мезотеломе плевры

W.A.Buikhuisen et al. опубликован систематический обзор 10 исследований с результатами лечения больных ЗМП (*n* = 1 231) химиотерапевтическими препаратами 2-й линии [121]. Большинство исследований были II фазы и только 2 из них – рандомизированными исследованиями III фазы. Отмечено, что в мире выполнено совсем немного рандомизированных исследований комбинированной терапии ЗМП. Авторы полагают, что для пациентов с ЗМП, у которых после комбинированной терапии 1-й линии с использованием препаратов платины развился рецидив заболевания, терапия 2-й линии может быть представлена монотерапией винорелбином или пеметрекседом независимо от того, использовался ли пеметрексед в схемах терапии 1-й линии. Утверждается также, что при низкой эффективности препаратов 2-й линии следует обсуждать возможность включения больных в клинические исследования.

J.Jassem et al. сравнивалась эффективность и безопасность пеметрекседа и оптимальной поддерживающей терапии ЗМП после проведения терапии 1-й линии, не включавшей пеметрексед [122]. Пеметрексед получали 143 пациента из 243 участников исследования; у 18,7 % был достигнут частичный ответ на лечение, но медиана общей выживаемости в группах достоверно не различалась.

В исследовании VANTAGE-014 сравнивались результаты терапии пероральным ингибитором гистондеацетилазы вориностатом и плацебо у лиц с ЗМП (*n* = 661), которые ранее получали один из двух режимов системной терапии [123]. Медиана общей выживаемости в группе вориностата составила 30,7 нед. (95%-ный ДИ – 26,7–36,1) по сравнению с 27,1 нед. (95%-ный ДИ – 23,1–31,9) в группе плацебо (HR – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,83–1,17; *p* = 0,86).

В лечении МТ теоретически может применяться терапия антителами к контрольным точкам иммунитета PD-1. Около 40 % опухолей экспрессируют

PDL1, который связан с неэпителиоидным подтипом ЗМП, опухоли с высокой экспрессией имеют неблагоприятный прогноз [124]. Исследование KEYNOTE-28 является первым исследованием IB фазы, в котором сообщается об активности пембролизумаба при МТ плевры. В исследовании принимали участие пациенты ($n = 25$) с PDL1-положительными опухолями [125]. Частота положительного ответа на лечение в этом исследовании составила 20 %, эффект сохранялся в среднем 12 мес. Стабильное течение болезни наблюдалось в 52 % случаев, что обеспечило частоту контроля над заболеванием 72 %. Медиана общей выживаемости составила 18 мес. Таким образом, существующие данные показывают, что иммунотерапия антителами к PD1 или PDL1 при МТ может быть эффективной. Однако для подтверждения того, что польза от такого лечения превышает риск нежелательных эффектов, нужны рандомизированные исследования. С этой целью в настоящее время проводится набор больных в исследование III фазы CRUK CONFIRM, в котором пациенты будут получать ниволумаб либо плацебо в соотношении 2 : 1 (NCT03063450).

Доказательства

У пациентов с ЗМП с хорошим общим состоянием при ХТ 1-й линии цисплатином и пеметрекседом наблюдается более продолжительная выживаемость по сравнению с монотерапией цисплатином. *Уровень доказательств* – 1⁺⁺.

У лиц с ЗМП с хорошим общим состоянием в случае ХТ 1-й линии цисплатином, пеметрекседом и бевацизумабом отмечается более продолжительная выживаемость по сравнению с терапией цисплатином и пеметрекседом. *Уровень доказательств* – 1⁺⁺.

У больных ЗМП с хорошим общим состоянием при ХТ 1-й линии цисплатином и ралтитрекседом отмечается более продолжительная выживаемость по сравнению с монотерапией цисплатином. *Уровень доказательств* – 1⁺⁺.

Комбинация митомицина, цисплатина и винбластина либо монотерапия винорелбином не имеет преимущественного влияния на выживаемость по сравнению с активным контролем над симптомами. *Уровень доказательств* – 1⁺.

Карбоплатин в комбинации с пеметрекседом является безопасной и эффективной альтернативой цисплатину в комбинации с пеметрекседом. *Уровень доказательств* – 3

При назначении пеметрекседа в качестве терапии 2-й линии выживаемость больных, которые ранее получали ХТ 1-й линии, не включавшую пеметрексед, не улучшается. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При назначении вориностата в качестве терапии 2-й линии лицам, которые ранее получили 1 или 2 цикла ХТ, выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 1⁺.

Рекомендации

- При ЗМП и хорошем общем состоянии (ФК 0–1 по ВОЗ) терапией 1-й линии являются цисплатин

и пеметрексед. В странах с разрешенным применением бевацизумаба к указанному режиму можно добавить этот препарат. Альтернативой пеметрекседу является ралтитрексед (класс А).

- Пеметрексед и вориностат не рекомендуются в качестве терапии 2-й линии при 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 РКИ III фазы. Также необходимы новые РКИ терапии 2-й линии.

Раздел 12. Лучевая терапия

Профилактическая лучевая терапия манипуляционных каналов

У пациентов с ЗМП после введения игл или дренажных трубок, хирургических или других инвазивных манипуляций иногда развиваются подкожные опухолевые узлы, распространяющиеся на эти участки. Профилактическая ЛТ манипуляционных каналов может предотвратить развитие в них опухолевых узлов.

Обзор доказательств

Профилактическая ЛТ манипуляционных каналов сравнивалась с отсутствием таковой в 4 РКИ в 1 систематическом обзоре, написанном до публикации нескольких РКИ (2016) [126–130]. Исследование *C.Boutin et al.* выполнено в «дохимиотерапевтическую эру», когда ХТ не использовалась в повседневной практике терапии ЗМП [126]. Всем больным перед рандомизацией выполнялись биопсия плевры с использованием иглы Абрахама и торакоскопия. Частота метастатических узлов в контрольной группе была высокой (40 %) и не повторялась в других наблюдательных исследованиях. Из исследований *S.Bydder et al.* и *N.O'Rourke et al.* исключались лица, ранее получавшие ХТ [127, 128]; информация о последующем химиотерапевтическом лечении отсутствовала. Частота опухолевых поражений грудной стенки в контрольной группе была ниже, разница в частоте появления таких узлов между разными группами была статистически недостоверной. Остается неясным, насколько адекватной была мощность этих исследований [130].

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы SMART изучалось снижение частоты метастазов в манипуляционных каналах после хирургических и плевральных вмешательств широкопроветными трубками при проведении профилактической ЛТ [129]. Пациенты, рандомизированные

в отношении 1 : 1 для неотложной ЛТ (21 Гр за 3 фракции с интервалом через 3 рабочих дня) либо для отсроченной ЛТ (те же дозы, но назначаемые только после развития метастазов в манипуляционных каналах), отбирались в 22 стационарах Великобритании. Рандомизированы 203 пациента для неотложной ($n = 102$) и отсроченной ($n = 101$) ЛТ. Статистически достоверных различий в частоте метастазов в манипуляционных каналах между группами неотложной и отсроченной ЛТ (9 (8,8 %) из 102 vs 16 (15,8 %) из 101 соответственно; отношение шансов (*odds ratio* (OR) – 0,51; 95%-ный ДИ – 0,19–1,32; $p = 0,14$) не получено; также не выявлено различия в КЖ, боли в грудной клетке, потребности в анальгетиках и выживаемости.

В июне 2016 г. завершился набор в рандомизированное исследование III фазы профилактического облучения манипуляционных каналов после инвазивных процедур на грудной стенке при ЗМП (исследование РИТ); опубликованы его результаты (2017) [131]. В табл. 16 представлено резюме исследований, по данным которых сравнивалась профилактическая ЛТ манипуляционных каналов с ее отсутствием.

Доказательства

В 3 из 4 РКИ не доказано снижения частоты метастатического поражения манипуляционных каналов на фоне профилактической ЛТ на область инвазивных манипуляций на грудной стенке. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При профилактической ЛТ на область манипуляционных каналов не улучшается КЖ, не уменьшаются болевой синдром, потребность в анальгетиках и не повышается выживаемость. *Уровень доказательств* – 1⁺.

Рекомендации

- Профилактическая ЛТ на область манипуляционных каналов в грудной стенке не рекомендуется (класс А).

Лучевая терапия как часть мультимодального лечения

Роль ЛТ как составной части мультимодального лечения ЗМП неоднозначна. ЛТ может использоваться как единственное местное лечение после ХТ

либо как адъювантная / неоадъювантная терапия в рамках хирургического лечения. Однако ЗМП обычно поражает обширные зоны плевры, а использование радикальной дозы ЛТ ограничено из-за соседних органов: здорового легкого, печени, сердца и спинного мозга.

Интерпретация опубликованных данных требует множества замечаний. Во-первых, по данным большинства исследований оценивалось мультимодальное лечение и только в нескольких исследованиях изучалась роль до- и послеоперационной ЛТ либо ЛТ в качестве единственного метода лечения. Во-вторых, в большинстве исследований ЛТ оценивалась в рамках ЭППЭ, которая теперь выполняется в Великобритании крайне редко. Наконец, ни в одном исследовании не контролировалось качество хирургического или лучевого лечения. В частности, в большинстве исследований не указывались ограничения радиационной дозы, связанные с риском повреждения соседних органов.

Обзор доказательств

Выявлено 21 исследование, в которых ЛТ использовалась как часть мультимодального лечения [103, 132–151]. В 1 исследовании оценивалась предоперационная ЛТ (перед ЭППЭ) [132], в 2 ЛТ применялась на гемиторакс в качестве единственного метода лечения [133, 134] и в 17 исследованиях применялась послеоперационная ЛТ (в 4 – после ПД и в 13 – после ЭППЭ).

Ретроспективные когортные наблюдения представляли собой 4 исследования, 16 были проспективными, из которых только 4 были многоцентровыми и 4 – РКИ.

По результатам исследований, задачей которых явилось изучение послеоперационной ЛТ после ЭППЭ или ПД, показано, что ЛТ может использоваться как часть мультимодального лечения, но описаны некоторые тяжелые токсические эффекты, в частности пневмониты [103, 135–150]. Частота радиационного пневмонита V степени составила 0–46 % в исследованиях, в которых сообщалось о частоте токсических эффектов ЛТ, а для нетяжелых больных, у которых развился лучевой пневмонит \geq III степени, был рассчитан эффект доза–объем [135, 140, 142–144].

Таблица 16
Резюме исследований, по данным которых сравнивалась профилактическая лучевая терапия манипуляционных каналов по сравнению с ее отсутствием

Table 16
Summary of trials comparing prophylactic radiotherapy to procedure tracts to no radiotherapy

Исследование	Число пациентов	Лечение	ЛУ в группе лечения	ЛУ в контрольной группе	Достоверность	Примечания
[126]	40	21 Гр за 3 фракции, 12,5–15 МэВ	0 / 20	8 / 20	$p < 0,001$	Эра до и после ХТ
[127]	43 (58 центров)	10 Гр, 19 МэВ	2 / 28	3 / 30	НД	Больные, у которых проводилась ХТ, исключены
[128]	61	21 Гр за 3 фракции, 250 кВ фотонного излучения или 9–12 МэВ	4 / 31	3 / 30	НД	То же
[129]	203	21 Гр за 3 фракции	9 / 102	16 / 101	НД	Химиотерапия включена

Примечание: ЛУ – лимфатические узлы; ХТ – химиотерапия; НД – недостоверно.

Только в 1 РКИ целенаправленно оценивалась роль послеоперационной ЛТ и показано отсутствие преимуществ такого лечения [150]. Это многоцентровое рандомизированное исследование II фазы *Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK), по результатам которого были проанализированы данные популяции больных, предназначенных для лечения (*intention-to-treat*), состояло из 2 частей. В исследовании включены лица в возрасте моложе 70 лет с гистологически подтвержденной операбельной ЗМП стадии T1–3 N0–2, M0, ФК 0–1 по ВОЗ. В 1-й части исследования пациенты получали 3 курса неоадьювантной ХТ с последующей ЭППЭ. Основным конечным показателем была полная макроскопическая резекция (R0–1). Во 2-й части пациенты с полной макроскопической резекцией рандомизированно получали или не получали адьювантную ЛТ (3-мерную конформную ЛТ либо ЛТ с модулированной интенсивностью с использованием методики буста; доза – 55,9–57,6 Гр). Основным конечным показателем явилась выживаемость без локорегионального рецидива. Проанализированы данные пациентов после неоадьювантной ХТ ($n = 151$), из которых 75 % перенесли ЭППЭ и 64 % – полную макроскопическую резекцию. Во 2-ю часть исследования включены 54 пациента. Медиана выживаемости без локорегионального рецидива после хирургического лечения составила 7,6 мес. (95%-ный ДИ – 4,5–10,7) в группе без ЛТ и 9,4 мес. (95%-ный ДИ – 6,5–11,9) – в группе ЛТ. Для включенных во 2-ю часть исследования медиана общей выживаемости от момента регистрации в исследовании составила 20,8 мес. (95%-ный ДИ – 14,4–27,8) в группе без ЛТ и 19,3 мес. (95%-ный ДИ – 11,5–21,8) – в группе ЛТ. Зарегистрирован 1 летальный исход от радиационного пневмонита V степени. Однако следует отметить, что исследование было завершено ранее запланированного срока из-за медленного набора участников (после включения 73 % от запланированного числа).

Доказательства

При проведении послеоперационной ЛТ после ХТ и ЭППЭ выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При проведении послеоперационной ЛТ после ХТ и ПД выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 2⁻.

При проведении предоперационной ЛТ выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 2⁻.

При проведении радикальной ЛТ без других методов лечения выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 2⁻.

Рекомендации

- При ЗМП пред- или послеоперационная ЛТ не рекомендуется (класс А).

Рекомендации для клинических исследований

Необходимы проспективные клинические исследования предоперационной и послеоперационной ЛТ после ПД и радикальной ЛТ после ХТ при ЗМП.

Симптоматическая паллиативная лучевая терапия

К симптомам ЗМП относятся боль, одышка и кашель. Паллиативная ЛТ используется как попытка осуществлять контроль над этими симптомами, а также по другим показаниям.

Обзор доказательств

Выявлено 6 исследований, из которых 2 были посвящены облучению гемиторакса [133, 152] и 4 – локальной терапии пораженных участков и / или симптомов [153–156]. В 2 систематических обзорах оценивали роль ЛТ в облегчении симптомов [157, 158].

Среди исследований по облучению гемиторакса в 1 ретроспективной серии наблюдений у больных, получивших 40 Гр за 20 фракций ($n = 40$), влияния на боль в грудной клетке или общее состояние не выявлено [133]. В проспективное неконтролируемое исследование II фазы [152] включены лица ($n = 19$), получившие 30 Гр за 10 фракций. Сообщается об улучшении контроля над болевым синдромом в 68 % случаев через 1 мес., но этот эффект был кратковременным. Информация о токсических эффектах в исследовании отсутствует.

В исследованиях по локальной ЛТ частота ответа на лечение (уменьшения боли) была различной, доза облучения и длительность сохранения эффекта также различались. Результаты суммированы в табл. 17.

В августе 2016 г. в Великобритании начат набор пациентов в рандомизированное исследование II фазы (SYSTEMS2 SRCTN12698107), целью которого явилось установление оптимальной дозы / фракционирования для контроля над симптомами ЗМП.

Доказательства

Не доказано стабильное влияние облучения гемиторакса на боль в грудной клетке или общее состояние пациентов с ЗМП. *Уровень доказательств* – 3.

При локальной ЛТ контроль над болью при ЗМП может улучшиться, однако этот эффект variabelен и краткосрочен. *Уровень доказательств* – 3.

Фракционирование дозы облучения, использованные в исследованиях локализованной ЛТ для контроля над болевым синдромом, variabelно. Оптимальные дозы пока неизвестны. *Уровень доказательств* – 3.

Рекомендации

- При ЗМП не рекомендуется облучение гемиторакса (класс D).
- При локализованной боли у пациента с ЗМП возможно паллиативное облучение гемиторакса, если локализация боли соответствует области поражения (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

Необходимы новые проспективные рандомизированные клинические исследования для установления роли ЛТ в борьбе с симптомами ЗМП, а также оптимальное фракционирование дозы.

Таблица 17
Резюме исследований, по данным которых изучалось локальное облучение гемиторакса
Table 17
Summary of studies exploring localised hemithorax irradiation

Исследование	Тип исследования	Число больных	Доза и число фракций*	Уменьшение боли, %	Длительность эффекта
[153]	Проспективное исследование II фазы. Контроль отсутствовал	40	20 Гр; 5 [#]	47	5 нед.
[154]	Ретроспективное	111	< 20 Гр* > 40 Гр*	60 57	Нет информации
[155]	То же	189	< 4 Гр; 1 [#] 36 Гр; 9 [#]	40 50	98 дней 69 дней
[156]	– " –	54	36 Гр; 12 [#]	57	2 нед.

Примечание: * – фракционирование не указано.

Раздел 13. Контроль над симптомами

РКИ, посвященные контролю над симптомами ЗМП, отсутствуют.

Опубликована единственная серия наблюдений ($n = 53$) болевого синдрома, обусловленного ЗМП; в указанных случаях выполнена цервикальная хордотомия [159]. Данная публикация представляла собой ретроспективный обзор клинических наблюдений и, хотя в большинстве случаев после проведения данной процедуры боль уменьшилась, исследование не лишено значительных систематических ошибок, связанных с отбором участников и ретроспективным дизайном.

Доказательства

Исследования, непосредственно направленные на контроль над симптомами ЗМП, отсутствуют.

Принципы качественной практики

Симптоматическая терапия ЗМП должна проводиться в соответствии с современными рекомендациями, разработанными для онкологических пациентов в целом (табл. 18). Рекомендуется раннее привлечение специалиста по паллиативной терапии.

Раздел 14. Ведение больных

Многопрофильное ведение

Типичной чертой современной онкологической службы является ее многопрофильный характер,

который в последние 2 десятилетия широко применяется в мире, несмотря на крайне скудную доказательную базу. Отмечается, что многопрофильное сотрудничество облегчает набор пациентов в клинические исследования [160]; по мнению больных, многопрофильное ведение более надежно, при этом улучшается качество медицинской помощи [161, 162].

Для дальнейшего развития многопрофильного ведения Национальной активной группой по борьбе с раком опубликованы клинические рекомендации по эффективной многопрофильной медицинской помощи (NCAT, 2010), хотя с учетом распространенности МТ возможно прибегать к виртуальному многопрофильному ведению пациентов [163]. Национальной системой здравоохранения Великобритании NHS рекомендуется организовывать многопрофильные группы специалистов по МТ, которые должны наблюдать как минимум 25 больных в год (NHS England, 2013).

A.C.Bibby et al. [164] недавно опубликован ретроспективный анализ деятельности региональных многопрофильных групп специалистов по МТ на северо-западе Англии [164]. Из 210 случаев, которые наблюдались этими группами специалистов, у 10 % диагноз МТ был снят, а 20 % больных были включены в клинические исследования.

Доказательства

По результатам совещаний специалистов многопрофильных групп по МТ возможно улучшение диагно-

Таблица 18
Резюме современных клинических рекомендаций по контролю над симптомами рака применительно к наиболее частым симптомам злокачественной мезотелиомы плевры
Table 18
Summary of current cancer-related symptom management guidelines in relation to common symptoms seen in MPM

Симптом	Лечение	Источник
Одышка	Борьба с плевральным выпотом	См. раздел «Борьба с плевральным выпотом»
	Морфин медленного высвобождения	[234, 235]
	Контроль над дыханием и использование вентиляторов	[236, 239]
Боль	Опиоиды	[240, 241]
	Амитриптилин, дулоксетин, габапентин или прегабалин при нейропатической боли	[242, 243]
	ЛТ при рефрактерной локальной боли	См. раздел «Лучевая терапия»
Утомляемость	Аэробные физические нагрузки	[244]
Анорексия	Мегестрола ацетат	[245]

Примечание: ЛТ – лучевая терапия.

стики этого заболевания и повышение вовлечения пациентов в клинические исследования. *Уровень доказательств* — 3.

Рекомендации

- Рекомендуется направлять больных ЗМП на консультацию к специалистам региональных многопрофильных групп, занимающихся лечением этого заболевания (класс D).

Принципы качественной практики

- Все случаи 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.
- Специалисты многопрофильной группы по ЗМП должны принимать участие в современных клинических исследованиях МТ и предлагать участие в них всем пациентам, подходящим по критериям отбора.

Информация для больных

В период диагностики и лечения МТ больные нередко нуждаются в психологической помощи и более подробной информации о своем заболевании. Для получения согласия пациента и его родственников на разные варианты лечения требуется четкое понимание ими сути заболевания и лечения. Они могут нуждаться в совете профессионала для интерпретации полученной информации. В клинических рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)) по ведению больных раком легкого (CG121) подробно изложены рекомендации по информированию и психологической поддержке пациента, часть которых применимы и при ЗМП [165]. В рамках Национального форума по раку легкого для медицинских сестер сделан акцент на ключевой роли специализированных медицинских сестер в предоставлении пациенту информации о заболевании и психологической поддержке; разработаны также специальные рекомендации по ведению больных с МТ (<https://www.nlcfn.org.uk/>). В Великобритании работают 14 медицинских сестер, специализированных по ведению пациентов с этим заболеванием.

Обзор доказательств

При поиске обнаружено 13 абстрактов, имеющих отношение к данному вопросу. Приемлемое качество и соответствие данной теме отмечены в 8 исследованиях, которые были включены в анализ. Из них в 4 исследования входили < 30 больных, что уменьшило объем доказательств. Исследования были сгруппированы для анализа эмоциональной

поддержки, социальных компенсаций и вмешательств.

Эмоциональная поддержка

A.Granieri et al. (Италия) [166] изучалось КЖ больных ЗМП ($n = 27$), их родственников ($n = 55$) и здоровых добровольцев в качестве контроля ($n = 40$) [166]. Пациенты с ЗМП мало верили в то, что поставленные терапевтические цели будут достигнуты и проблема будет решена, хотя сами заявляли, что они менее решительны, чем здоровые добровольцы. Родственники 1-й линии также мало верили в достижение поставленных терапевтических целей и решение проблемы, поддерживали мнение о нерешительности больных и больше страдали от страха, что существенно снижало их нормальную повседневную активность по сравнению со здоровым контролем. *A.Arber* и *L.Spencer* [167] проанкетированы лица с ЗМП ($n = 10$) в 2 стационарах на юге Англии [167]. У всех пациентов после постановки диагноза выявлен высокий уровень неуверенности и чувства недостаточности врачебных действий, что приводило к психосоциальному стрессу. Всеми пациентами отмечено, что им трудно свыкнуться со своим диагнозом из-за негативной информации о ЗМП, что вызывало чувство безысходности. *H.Clayson et al.* [168] проанкетированы больные ЗМП ($n = 15$) на севере Англии [168]. Обсуждались 4 основные темы: борьба с симптомами, переносимость медицинских вмешательств, получение информации о МТ и психосоциальные вопросы. Наиболее частым симптомом была непредсказуемая одышка, скорость развития которой иногда вызывала значительный стресс.

В систематическом обзоре литературы [169] сравнивались потребности больных МТ и раком легкого в психологической помощи. В указанных популяциях отмечается много общего, однако при оценке состояния и оказании помощи рекомендуется использовать разные подходы, направленные на разные проблемы (безнадежность, юридические и финансовые проблемы, чувство вины и т. д.).

Вмешательства

S.Moore et al. [170] проанализирована работа группы поддержки лиц с МТ в стационарах Лондона, при этом участники опроса ($n = 21$) дали 6 ответов [170]. Все респонденты сочли работу группы полезной с точки зрения передачи опыта и распространения информации.

Компенсации

S.Chamming's et al. [171] выполнено исследование, основанное на базе данных пациентов ($n = 2\,407$), проживающих во Франции; установлено, что 30 % больных ЗМП финансовой компенсации за это профессиональное заболевание не требовалось [171]. У пожилых лиц, женщин и служащих компенсационные выплаты были ниже. Аналогичное исследование проведено *M.W.Cree et al.* [172] среди больных ЗМП ($n = 568$) в Канаде; при этом показано, что компенсация была оформлена в только 42 % случаев [172].

В ретроспективной серии наблюдений [173], опубликованных в Северной Америке, выявлены 16 больных МТ, которые лечились в 3 больницах Департамента ветеранов войн. Из них документированная рекомендация оформить компенсацию получена только в 1 случае [173].

Каждое серьезное заболевание создает дополнительные расходы для пациента и его семьи, и МТ не является исключением. Причиной МТ обычно становится воздействие асбеста. Связь природы этого заболевания с промышленностью означает, что пациент часто имеет право на пакет социальных льгот и компенсационные выплаты.

В Великобритании существуют 2 основных способа получить дополнительную финансовую помощь в случае установления диагноза МТ:

- государственные льготы;
- подача гражданского иска для получения компенсации.

Все гражданские иски должны быть удовлетворены в течение 3 лет, начиная с даты, когда пациент узнал о существовании у него подтвержденного заболевания, связанного с воздействием асбеста и правом на получение компенсации.

Государственные льготы

Специалисты Департамента труда и пенсий осознают серьезность МТ и обычно не требуют дополнительного медицинского освидетельствования. Лица моложе 65 лет имеют право на персональные независимые выплаты (аналогично пенсии по инвалидности. — *Прим. переводчика*), больные в возрасте старше 65 лет получают надбавку по уходу. Персональная независимая выплата обеспечивает финансовую помощь больным, которые нуждаются в ежедневном постороннем уходе. При диагностике терминальной стадии заболевания пациент попадает под действие специальных правил, согласно которым такие иски рассматриваются в первую очередь. По этим же правилам больной может получить финансовую компенсацию максимального размера. Выплата этих компенсаций не влияет на получение этим же пациентом других причитающихся ему льгот.

Льготы, связанные с инвалидностью по профессиональным заболеваниям

Данную выплату пациент может получить при высокой вероятности воздействия асбеста на рабочем месте, при этом пострадавший не обязательно должен иметь прямой контакт с асбестом. Такая денежная компенсация выплачивается еженедельно, 2 раза в месяц или каждые 13 нед., расценивается как доход и оказывает влияние на получение пациентом других причитающихся ему льгот.

Акт о пневмокониозе (о компенсации рабочим) (PWCA, 1979)

Этот правительственный документ регламентирует компенсации больным, подвергавшимся воздействию асбеста на рабочем месте. Согласно этому Акту, в данном случае может быть назначена крупная единовременная выплата, если вероятность воз-

действия асбеста возникала в течение всего периода работы.

Схема для больных диффузной мезотелиомой (2008)

Если пациент не попадает под действие Акта о пневмокониозе (1979) и не имеет права на компенсацию Министерства защиты (MOD), он может получить единовременную выплату, если подвергнулся воздействию асбеста из вторичного источника или внешней среды, если он работал индивидуально или источник воздействия не может быть установлен, но он находится на территории Великобритании. Размер такой выплаты зависит от возраста больного.

Аналогичная выплата может быть получена после смерти больного его вдовой или вдовцом, ребенком в возрасте моложе 16 лет, гражданским супругом, проживавшим вместе с больным МТ во время его смерти, или другими родственниками, которые на момент смерти были финансово зависимы от него. Размер посмертной выплаты меньше, чем прижизненной.

Пенсия по инвалидности, связанной с участием в войне

Если пациент подвергнулся воздействию асбеста во время его службы в вооруженных силах до 1987 г., он не может предъявить иск к своему работодателю из-за иммунитета верховной власти. Однако компенсация может быть получена от Агентства военнослужащих и ветеранов. Все ветераны могут по своему выбору получать либо обычную военную пенсию, либо социальные выплаты независимо от возраста в момент выявления заболевания.

Гражданские иски против предшественного работодателя

Если пациент с высокой вероятностью подвергнулся воздействию асбеста на предыдущем месте работы, он может подать гражданский иск через адвоката, специализирующегося на исках, связанных с воздействием асбеста. Нередко иски подаются через страховую компанию, которая устанавливает небрежное отношение работодателя или нарушение им соответствующего законодательства по охране труда работников от асбестовой пыли и асбестовых волокон. Если нельзя установить компанию-работодателя или страховую компанию, можно воспользоваться Актом о пневмокониозе (1979).

В рамках гражданского иска адвокат может потребовать компенсации за боль и страдания, связанные с болезнью, либо за лечение в хосписе. Такие иски рассматриваются быстро, чтобы пациент успел получить компенсацию еще при жизни. Подавляющее большинство таких случаев решаются без участия суда. Необходима подробная консультация больного и его родственников адвокатом, т. к. размер некоторых исков значительно возрастает после смерти больного.

Доказательства

У больных ЗМП и их родственников КЖ ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. *Уровень доказательств* — 2⁺.

Диагноз ЗМП вызывает значительный психосоциальный стресс. Доказательства качественные.

Документированные рекомендации по получению компенсационных выплат значительно различаются. *Уровень доказательств* — 3.

Рекомендации

- Больному следует и его родственникам предоставлять точную и доступную для понимания информацию о социальных льготах при ЗМП (класс D).
- С больным и его родственниками необходимо обсуждать тревожащие их вопросы об этом заболевании (класс D).

Стратегии наблюдения больных

При поиске литературы никаких доказательств, касающихся того, кто и как должен наблюдать лиц с ЗМП, не выявлено. Опубликовано 12 статей, так или иначе затрагивающих данную проблему. После анализа 12 абстрактов 9 статей подвергнуты критике относительно наилучшей формы визуализации при наблюдении больного ЗМП [174–182].

Ни одна из этих статей не была написана в Великобритании, но многие из них написаны в Европе, остальные — в Австралии, Турции и США. Учитывая, что данная популяция больных очень однородна, полученные доказательства можно применить и в Великобритании. Большинство из этих исследований выполнены до начала использования ХТ пеметрекседом и цисплатином, но с точки зрения наблюдения больных результаты этих исследований вполне приемлемы.

В проанализированных статьях описаны сходные результаты, что двумерная оценка объема опухоли при ЗМП неадекватна [182]. В большинстве исследований сравнивались КТ-критерии (*Response Evaluation Criteria In Solid* (RECIST)) и модифицированные критерии (mRESIST) эффективности лечения солидных опухолей. Модифицированные критерии

mRESIST, несмотря на некоторые недостатки, остаются наилучшим способом оценки ответа опухоли на лечение при наблюдении в течение длительного времени [174, 183].

В исследовании [184] показано, что применение критериев mRESIST при проведении магнитно-резонансной томографии позволяет лучше, чем при КТ, разграничить мягкие ткани и опухоль и диагностировать плевральный выпот.

В 3 исследованиях изучалась роль волюметрической оценки опухоли по КТ с использованием принципа Кавальери [146, 177, 178]. Значительных внутриклассовых расхождений или разногласий между специалистами не отмечено, однако этот метод требует много времени, что затрудняет его клиническое применение.

Доказательства

КТ с использованием критериев mRESIST позволяет наилучшим образом оценить ответ опухоли на ХТ. *Уровень доказательств* — 3.

Рекомендации

- Если больному ЗМП требуется точное установление рентгенологического прогрессирования, рекомендуется КТ с использованием mRECIST (класс D).

Принципы качественной практики

- Ведение каждого больного ЗМП должно быть персонифицировано.
- Больной должен наблюдаться каждые 3–4 мес. онкологом, пульмонологом или специализированной медицинской сестрой в соответствии с его персональным планом лечения. Если пациент хочет посещать врача реже, часть визитов можно заменить на телефонные беседы со специализированной медицинской сестрой и посещать врача только при клиническом ухудшении.

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 коллегия 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 коллегия рентгенологов.

John Edwards, торакальный хирург, Шеффилд. Представляет Общество кардиоторакальных хирургов и Британскую группу торакальной онкологии.

Профессор Corinne Faivre-Finn, онколог, Лейчестер. Представляет Королевскую коллегия 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 коллегия 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 $> 8,3 \times 10^9/L$) + 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 $\leq 1,27$ 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 %)	159 (94 %)	159 (94 %)
Получаемое лечение	ХТ 1-й (69 %)	ЭППЭ	ХТ (41 %), поддерживающая терапия (42 %), неизвестна (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 и ≥ 5	< 3 и ≥ 3	< 5 и ≥ 5	< 3 и ≥ 3	< 5 и ≥ 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
Кальретицин		+			
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.

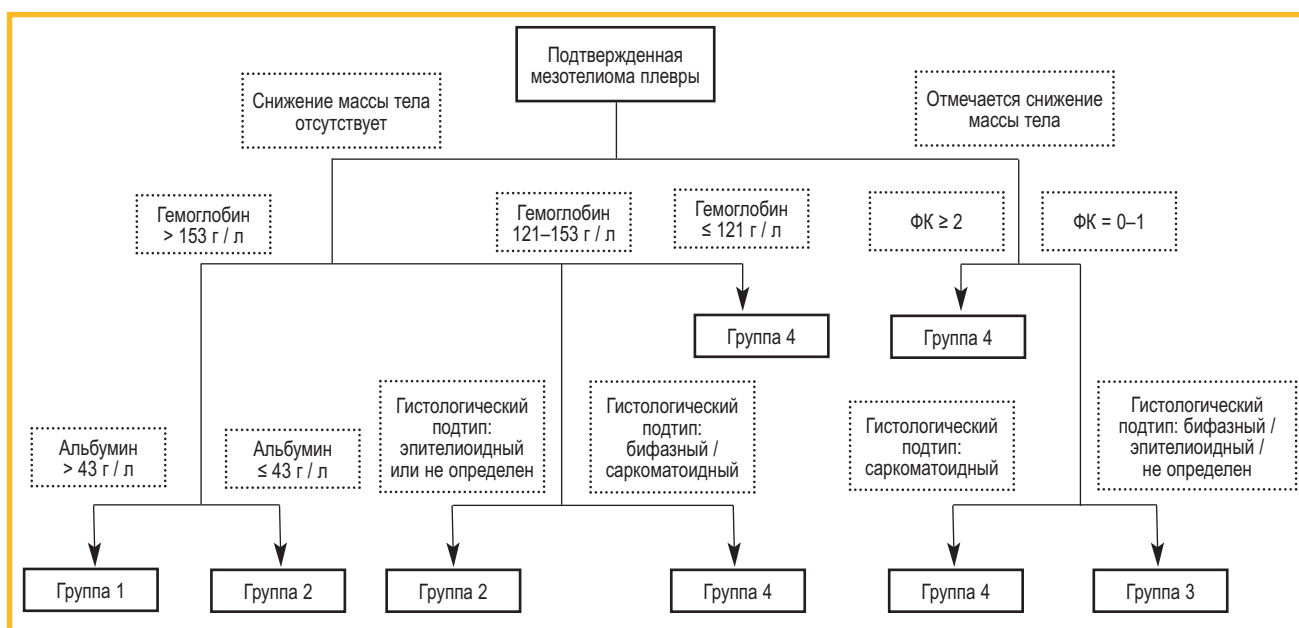


Рис. 2. Прогностическая модель, построенная на основании анализа «дерево принятия решений» [89]

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
Figure 2. Prognostic model using decision tree analysis [89]

Шкала LENT [88] The LENT scoring system [88]

Буквенное обозначение	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 (MT, злокачественные заболевания крови)	0
	Средний риск (опухоли молочной железы, почек, гинекологической сферы)	1
	Высокий риск (рак легкого и другие типы опухолей)	2

Список сокращений

CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) – шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США
ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) – шкала Восточной кооперативной группы исследования рака
EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – Европейская организация по изучению и лечению рака легкого

HR (*hazard ratio*) – риск неблагоприятного исхода
LENT – шкала прогнозирования выживаемости больных со злокачественным плевральным выпотом

mGPS (*modified Glasgow Prognostic Score*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания

mRECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid*) – модифицированные критерии эффективности лечения солидных опухолей

NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования

RR (*relative risk*) – относительный риск

OR (*odds ratio*) – отношение шансов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТС – видеоторакоскопия

ДИ – доверительный интервал

ЗМП – злокачественная мезотелиома плевры

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

МТ – мезотелиома

ПД – плеврэктомия с декортикацией

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РПДЛ – расширенная плеврэктомия с декортикацией легкого

СРБ – С-реактивный белок

ФК – функциональный класс

ХТ – химиотерапия

ЧПЭ – частичная плеврэктомия

ЭППЭ – экстраплевральная пульмонэктомия

Литература / References

- 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>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>
- 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.
- 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.
- Tanrikulu A.C., Abakay A., Kaplan M.A. et al. A clinical, radiographic and laboratory evaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration*. 2010; 80 (6): 480–487. DOI: 10.1159/000321370.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Okten F., Koksall 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Elboga U., Yilmaz 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.remnm.2011.06.002.
- 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.
- 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.
- Abe Y., Tamura K., Sakata I. et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Oncol. Rep.* 2012; 27 (2): 333–338. DOI: 10.3892/or.2011.1520.
- 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.
- 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.
- Coolen J., De Keyser 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.
- Boraschi P., Neri S., Braccini G. et al. Magnetic resonance appearance of asbestos-related benign and malignant pleural diseases. *Scand. J. Work Environ Health*. 1999; 25 (1): 18–23. DOI: 10.5271/sjweh.378.
- 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.
- 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.
- Coolen J., De Keyser 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.
- Giesel F.L., Bischoff H., von Tengg-Kobligh 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 pre-operative contrast-enhanced 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-fiber-exposed patients (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.000000000000174.
 47. Genestreti G., Moretti A., Piciocchi 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: 10.1159/000381922.
 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/AJCPT94JWV-HBKR.
 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 asbestos-related 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., Sahnoud 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 neutrophil-to-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 validation 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.0b013e3181f1cf2b.
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.athoracsurg.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/s00408-011-9283-6.

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 thoroscopic 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 thoroscopic 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 lung-sparing radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (5): 900–905. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824de2dc.
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: 10.1177/0218492312454017.
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., Lorient 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 cisplatin-pemetrexed (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 chemonaive 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 pleu-

- ral 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 C.J., Mercke C., Albrechtsson U. et al. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a non-randomized 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., Czermiska 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., Notttrup 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 radiotherapy (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 Data-*

- base 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: 10.1080/00313020802579250.
 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., Amaty 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. Gotz 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., Ordóñez 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.* 1997; 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., Ballestín 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., Ballestín 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 further 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 immunohistochemical 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 factor receptor, 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. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids 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.CD006145.
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