

*А.Шерперил, П.Астул, П.Баас, Т.Бергманс, Х.Клейсон, П.де Вуйст, Х.Динеманн, Ф.Галатье-Салле, К.Хеннеквин, Дж.Хиллердал, К.Ле Пешо, Л.Мутти, Дж.-К.Пейрон, Р.Стайел, П.ван Хутте, Дж.ван Меербек, Д.Уоллер, В.Ведер*

## Клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры

*A.Scherpereel, P.Astoul, P.Baas, T.Berghmans, H.Clayson, P.de Vuyst, H.Dienemann, F.Galateau-Salle, C.Hennequin, G.Hillerdal, C.Le Pèchoux, L.Mutti, J.-C.Pairon, R.Stahel, P.van Houtte, J.van Meerbeeck, D.Waller, W.Weder*

## Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma

Источник: Scherpereel A., Astoul P., Baas P. et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. ERS / ESTS Task Force. Eur. Respir. J. 2010; 35: 479–495.

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП), ранее считавшаяся редким заболеванием, является высокоагрессивной опухолью и в последние годы превратилась в очень значимую проблему [1]. Основным фактором патогенеза ЗМП является воздействие асбеста, что объясняет рост заболеваемости ЗМП после 60-х гг. прошлого века. Несмотря на запрет на использование асбеста в Европе с 2005 г., как и в большинстве других развитых стран, эпидемиологические расчеты показывают, что распространенность ЗМП по-прежнему растет и достигнет пика в течение ближайших 10 лет [1, 2]. Кроме того, многие страны продолжают производить большие количества асбеста: в "пятерку" входят Россия (наибольший объем), Китай, Казахстан, Бразилия и Канада. Асбест используется в этих странах и некоторых других (например, в Индии и менее развитых) [3].

Диагностика ЗМП трудна, поскольку болезнь может развиваться спустя 30–40 лет после воздействия асбеста, и в некоторых случаях даже биопсия плевры и иммуногистохимические методы не позволяют отличить ЗМП от доброкачественного поражения плевры либо метастазов аденокарциномы [4, 5]. Поскольку прогноз ЗМП неблагоприятный и даже в недавно опубликованных клинических рекомендациях Франкоязычного общества врачей торакальной медицины (SPLF), Британского торакального общества (BTS) и Европейского общества медицинских онкологов не определено оптимальное лечение [4–7], ЗМП еще долго будет оставаться серьезной проблемой здравоохранения.

Европейское респираторное общество (ERS) вместе с Европейским обществом торакальных хирургов (ESTS) в период с мая 2007 г. по ноябрь 2008 г. собрали экспертов по мезотелиоме из разных научных организаций для разработки клинических рекоменда-

ций, чтобы предоставить клиницистам конкретные современные сведения по ведению данной категории больных.

### Методы

Экспертами был выполнен систематический анализ литературы с 1990 по 2009 гг. в базах данных *Medline* (Национальная медицинская библиотека США), *Embase* (*Elsevier*, Нидерланды), библиотеки *Cochrane* (Великобритания), *National Guideline Clearinghouse* (США), НТА (Международная сеть агентств по оценке медицинских технологий), Национального института здоровья (США) и Международной программы по мезотелиоме плевры (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ). Поиск проводился по следующим ключевым словам: плевра, рак, мезотелиома, рекомендации, асбестоз, лечение, хирургия, химиотерапия, лучевая терапия. Литературу по химиотерапии подбирали за период 1965–2009 гг.

Все рекомендации были классифицированы экспертами на основании официальной градации Американского колледжа Торакальных врачей (ACCP) [8]. Сила любой рекомендации ACCP зависела от соотношения пользы, риска и затрат (очевидно для 1-й категории и неочевидно для 2-й категории) и от качества доказательств эффективности лечения. Эффективность терапии подтверждалась следующим образом: в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с одинаковыми результатами, обсервационных исследованиях с очень выраженным эффектом лечения, РКИ с ограничениями, обсервационных исследованиях без исключительной доказательности, сериях случаев. Таким образом, система ACCP разделяет рекомендации на очень

сильные (бесспорное соотношение польза—риск, высококачественные доказательства — класс рекомендаций 1А) до очень слабых (сомнительное соотношение польза—риск, низкое качество доказательств — класс 2С). Каждая рекомендация оценивалась при голосовании экспертов. Если единое мнение высказывали < 85 % экспертов, рекомендацию модифицировали после повторного обсуждения.

Согласно АССР, "независимо от уровня рекомендаций клиницисты обязаны использовать их с учетом местной ситуации и индивидуальных обстоятельств пациента для принятия решения в каждом конкретном случае". Вместе с тем следует отдавать предпочтение более доказательным рекомендациям [8]. Это объясняет, почему эксперты ERS / ESTS применяли разные термины (например, "желательно" или "обязательно") при описании силы рекомендаций в клинической практике.

## Эпидемиология ЗМП

### Факторы риска

#### Асбест

Асбест является главным этиологическим фактором ЗМП. Этим термином обозначают группу из 6 кремниевых минералов, которые могут образовывать очень тонкие волокна: хризотил, кроцидолит, амозит, антофиллит, тремолит и актинолит. Хризотил принадлежит к серпентиновым, остальные — к амфиболовым минералам. Он проявляет в легких меньшую биологическую активность, чем другие вещества. Хризотил, амозит и кроцидолит широко используются в промышленности.

Первые исследования взаимосвязи между асбестом и ЗМП опубликованы в 60-х гг. прошлого века [9]. Поскольку большинство случаев воздействия асбеста происходит на рабочем месте, мезотелиома преимущественно считается профессиональным заболеванием. Частота контакта с асбестом в других ситуациях крайне низка. Так как контакт с асбестом более характерен для работ, выполняемых мужчинами, частота ЗМП среди них выше по сравнению с женщинами. Например, в соответствии с французской Национальной программой по исследованию мезотелиомы атрибутивный риск профессионального контакта с асбестом достигает > 80 % для мужчин и < 40 % — для женщин [10]. В других странах также опубликованы сообщения о разнице в атрибутивном риске профессионального воздействия асбеста у мужчин и женщин.

В последнее 10-летие профессиональные характеристики больных мезотелиомой изменились: это и рабочие, непосредственно занятые в производстве асбеста (обработка сырого минерала), и конечные потребители, часто подвергающихся воздействию при использовании или обработке асбестосодержащих материалов (например, представители строительных специальностей, электрики, водопроводчики, рабочие, обслуживающие отопительные системы). И если профессии с наибольшим риском развития мезоте-

лиомы связаны с использованием асбеста, то в настоящее время риск ЗМП намного выше среди лиц, занятых в обработке асбестосодержащих материалов.

Мезотелиома, формирующаяся под влиянием окружающей среды, обусловлена либо "природным" воздействием асбеста в районах, где этот минерал (в основном тремолит) или является геологическим компонентом почвы (Турция, Корсика, Кипр, Новая Каледония), или часто используется для побелки стен домов, либо близостью асбестовых шахт или фабрик [11, 12]. Описано парапрофессиональное воздействие асбеста на членов семей рабочих, контактирующих с этим минералом, — в основном из-за частиц, осевших на одежде.

Для мезотелиомы существует зависимость доза—эффект, но отсутствует "порог" кумулятивной дозы, ниже которого не будет риска развития заболевания [13]. Таким образом, все лица, контактирующие с асбестом, входят в популяцию высокого риска. Средний латентный период для ЗМП после воздействия асбеста составляет ~ 40 (от 15 до 67) лет. В анализе 1 690 случаев латентный период в 99 % был > 15 лет [14].

Среди используемых в современной промышленности волокон кроцидолит и амозит более канцерогенны в отношении плевры, чем хризотил. В настоящее время нельзя исключать канцерогенную активность и коротких волокон асбеста.

ЗМП может развиваться у лиц, подвергшихся воздействию асбеста, но не имеющих других связанных с ним заболеваний (легочного фиброза, фиброза плевры). В большинстве случаев признаком предшествующего контакта с асбестом является локальное утолщение плевры, и, как сообщается, оно же связано с наибольшим риском развития ЗМП. Действительно, предполагается, что мезотелиома чаще встречается у лиц, имевших локальные утолщения плевры, чем в популяции в целом, поскольку оба эти состояния тесно коррелируют с воздействием асбеста. Эта связь прослеживается в ряде когортных исследований и исследований аутопсийного материала. В то же время в других когортных исследованиях такая зависимость не обнаружена. На кроцидолитовых шахтах в Виттенуме (Австралия) локальное утолщение плевры не было связано с повышением риска ЗМП после коррекции по времени от начала воздействия, кумулятивному времени воздействия и возрасту в рамках программы профилактики рака [15]. Те же авторы сообщают о большом числе случаев перитонеальной мезотелиомы в этой популяции [15]. Таким образом, в целом отсутствуют четкие доказательства того, что локальные утолщения плевры связаны с риском ЗМП.

#### Доказательства

Общая атрибутивная доля ЗМП среди случаев асбестоза превышает 80 % у мужчин, но гораздо меньше у женщин. Для асбестоза и ЗМП четко установлена дозозависимая связь, но это заболевание может развиваться и у лиц с низкой кумулятивной дозой асбеста. ЗМП в основном наблюдается после профессионального контакта с асбестом, но может встречаться

и после парaproфессионального и "природного" воздействия. Большинство амфиболовых волокон, особенно кроцидолит, но также амозит и тремолит, более канцерогенны по отношению к плевре, чем хризотил. Большинство рабочих подвергаются смешанному воздействию разных видов асбеста. ЗМП связана с воздействием хризотила, но в большинстве случаев хризотил загрязнен амфиболовыми волокнами. В настоящее время нельзя исключить канцерогенную активность и коротких асбестовых волокон. В большинстве случаев отсутствуют четкие доказательства того, что локальные утолщения плевры повышают риск ЗМП. ЗМП может встречаться у лиц, подвергшихся воздействию асбеста, но не имеющих других связанных с асбестом заболеваний.

#### Положения

Низкая доля ЗМП, вызванной асбестом, у женщин пока не находит окончательного объяснения и требует дальнейшего изучения, в т. ч. исследований скрытого воздействия асбеста и / или поиска других этиологических факторов (класс рекомендаций 2В).

#### Другие факторы

Кроме асбеста, необходимо изучить и другие потенциальные факторы риска или кофакторы ЗМП, например воздействие других природных (эрионита и фтор-эденита) или искусственных (огнеупорных керамических) волокон, ионизирующей радиации, вируса SV40. Известно, что табакокурение не влияет на развитие мезотелиомы. В опубликованной литературе отсутствуют доказательства канцерогенной активности у человека искусственно созданного стекловолокна (минеральной и стеклянной ваты, шлаковолокна). В развитии ЗМП могут участвовать генетические факторы, как в случаях семейной мезотелиомы. В 1 исследовании высказано предположение, что генетическая предрасположенность влияет на канцерогенез при контакте с минеральным волокном в Карайне (Турция), где очень высокую частоту заболевания связывают с воздействием эрионита [16, 17].

#### Доказательства

Для некоторых факторов уровень доказательств их причинной роли в развитии ЗМП достаточно высок, например для эрионита и облучения (при раке молочной железы или лимфогранулематозе). Для других факторов и ситуаций доказательства по-прежнему противоречивы или имеют низкий уровень, например для огнеупорного керамического волокна и вируса SV40. В публикациях отсутствуют доказательства канцерогенной активности в отношении плевры минеральных волокон (минеральной и стекловаты, шлаковолокна). Табакокурение не является канцерогенным фактором заболеваний плевры.

#### Направления в изучении эпидемиологии ЗМП

Существует значительная разница в частоте ЗМП в разных странах мира [18], которая варьируется от

7 на 1 млн (Япония) до 40 на 1 млн (Австралия) случаев в год [19]. В Европе частота ЗМП составляет ~ 20 случаев на 1 млн населения. Логично предположить, что эта разница связана в первую очередь с различиями в историческом импорте и потреблении асбеста, но следует также учитывать влияние уровня диагностики и информированности населения.

В ближайшие 10-летия эпидемиологи ожидают, что частота ЗМП достигнет пика. Предварительные расчеты, сделанные в 90-х гг. XX в., недавно были заново оценены, и в целом пиковая частота и реальная распространенность оказались ниже, чем ожидалось ранее [2, 20–22]. Пиковая частота заболеваемости ЗМП в Европе ожидается между 2015 и 2020 гг. [19] и уже сегодня может регистрироваться в некоторых странах (США и Швеция).

#### Доказательства

Частота ЗМП различается между странами, что в первую очередь отражает разницу в использовании асбеста в этих странах за последние 10-летия. В связи с длительным латентным периодом и особенностями использования асбеста или полным его запретом достижение пика заболеваемости ЗМП не поддается точному прогнозу и может отличаться в разных странах. Эпидемиологические расчеты предполагают, что в ближайшие 10 лет частота ЗМП в Европе по-прежнему может увеличиваться и будет расти там, где продолжают применять асбест.

#### Оценка воздействия асбеста

Существует несколько методов оценки кумулятивного воздействия асбеста, например профессиональные вопросники и матрицы профессия–воздействие. В связи с длительным латентным периодом заболевания и недостатком информации о концентрации асбестовых волокон в атмосферном воздухе точный анализ может быть затруднен, особенно для специалистов, не являющихся опытными гигиенистами или профпатологами.

Минералогическое исследование биологического материала (бронхоальвеолярного смыва (БАС) и биоптатов легочной ткани) с помощью световой или электронной микроскопии помогает установить дозу инкорпорированного асбеста, в первую очередь для амфиболовых минералов, которые дольше, чем хризотил, персистируют в легких. Из-за длительного латентного периода ЗМП и того факта, что заболевание может формироваться при низкодозовом воздействии, минералогический анализ выявляет высокую концентрацию асбестовых волокон или асбестовых телец не во всех случаях. Однако он позволяет установить ее, если информация о контакте с асбестом отсутствует или воздействие трудно оценить (например, при непрямом контакте). При помощи минералогического анализа также обнаруживают специфические волокна природного асбеста (например, тремолита) [23].

В большинстве случаев ЗМП обусловлена предшествующим профессиональным контактом с асбестом,

поэтому в большинстве, если не во всех, государственных схем выплаты компенсаций рабочим это заболевание расценивается как профессиональное. Поскольку ЗМП обычно имеет тяжелое течение с летальным исходом, для пациента и его родственников социальная защита очень важна. Как и при других профессиональных формах рака, имеет место гиподиагностика мезотелиомы, поэтому рекомендуется систематически оценивать профессиональный анамнез пациентов с ЗМП в соответствии с практикой выплаты компенсаций или другими формами социальной защиты [10].

### Доказательства

Воздействие асбеста у больных ЗМП может оцениваться различными методами, в основном с использованием специальных профессиональных и экологических вопросников.

### Рекомендации

Оценка воздействия асбеста (главным образом, с помощью специальных вопросников) достаточно информативна и должна проводиться с социальными и медико-юридическими целями в соответствии с существующей государственной практикой (класс рекомендаций 1А).

### Положения

Оценка воздействия также важна, с точки зрения науки. Однако она не имеет практического значения и может быть затруднена. Целесообразным будет участие гигиениста или профпатолога (совета экспертов).

Вышеизложенные принципы также применимы к минералогическому анализу биологического материала (количественная оценка асбестовых телец или волокон в БАС или биоптатах легочной ткани). В клиническом ведении больных с мезотелиомой минералогический анализ не требуется.

### Скрининг при выявлении ЗМП

С медицинской точки зрения, скрининговые программы оправданы, если диагностика заболевания на ранней стадии позволяет провести более эффективное лечение и улучшить прогноз. Сегодня в соответствии с данными о ЗМП (распространенности, исходе, терапии) и чувствительностью и специфичностью потенциальных скрининговых методов медицинская эффективность широкомасштабного скрининга не доказана [4, 5].

Пока не подтверждено, что низкодозовая компьютерная томография (КТ) является эффективным скрининговым методом для выявления ранних стадий ЗМП: так, при исследовании 1 045 рабочих, контактировавших с асбестом, не обнаружено ни одного случая ЗМП [24]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) используются в клиническом ведении злокачественных заболеваний плевры и позволяют дифференцировать злокачественное и доброкачест-

венное поражение плевры, но не применяются для скрининга.

В настоящее время активно изучаются биомаркеры, такие как растворимые пептиды семейства мезотелина (*soluble mesothelin related peptides* — SMRP) и остеопонтин [25]. Однако с учетом их чувствительности и специфичности и распространенности заболевания число ложно-положительных результатов может в несколько раз превышать число истинных больных ЗМП, поэтому анализ биомаркеров не может служить скрининговым методом [4, 5]. В 1 недавнем исследовании оценивали значение SMRP для скрининга: проспективно обследовали 538 лиц, профессионально контактировавших с асбестом, при этом специфичность метода низкой, а количество ложно-положительных результатов — высоким [26]. ЗМП не была обнаружена, но были выявлены 1 случай рака легкого и 1 подозрение на опухоль сердца, хотя уровень SMRP был повышен у 15 человек (~ 3 %). Такое обследование может привести к необходимости наблюдать в течение многих лет большие когорты рабочих с применением дорогостоящих и потенциально опасных для здоровья методов [27]. Наконец, отсутствуют доказательства того, что установление ЗМП на раннем сроке гарантирует излечение пациента или хотя бы значительное повышение выживаемости. Исследователи пришли к выводу, что SMRP не должен использоваться для скрининга до получения результатов крупных проспективных исследований, в которых оценивается не только диагностическая точность данного биомаркера, но и взаимосвязь между уровнем SMRP, выживаемостью и смертностью при ЗМП [26].

### Рекомендации

Сегодня отсутствуют методы скрининга ЗМП (класс рекомендаций 1В). Целесообразность использования имидж-методов и / или биомаркеров нуждается в дальнейшем изучении в популяциях с высокой экспозицией (класс рекомендаций 1В).

### Диагностика ЗМП

#### Клиническая точка зрения

#### Клинические диагностические критерии

#### Рекомендации

Клинические проявления ЗМП, как правило, неспецифичны и формируются постепенно, поэтому не должны использоваться изолированно от других диагностических критериев даже в случае предшествующего воздействия асбеста (класс рекомендаций 1А).

#### Специфические диагностические имидж-критерии

#### Рекомендации

Посредством рентгенографии грудной клетки обычно выявляют 1-сторонний плевральный выпот или утолщение. Рентгенограмма грудной клетки не должна использоваться для диагностики ЗМП, ее



результаты следует подтверждать другими методами исследования (класс рекомендаций 1A) [28].

Одной лишь КТ органов грудной клетки недостаточно для окончательного диагноза ЗМП, но диффузные или нодулярные плевральные утолщения позволяют заподозрить это заболевание (класс рекомендаций 1A) [28, 29].

#### Положения

МРТ не является методом диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1A) [29]. ПЭТ в настоящее время также не информативна для диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1C) [29–31].

#### Торакоскопия в диагностике ЗМП

При подозрении на ЗМП по клиническим или рентгенологическим признакам торакоскопия является наилучшим методом диагностики. Более подробная информация представлена ниже.

#### Рекомендации

За исключением случаев противопоказаний к операции или наличия плевральных сращений, следует выполнять торакоскопию для диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1A).

#### Патологоанатомическая точка зрения

Окончательный диагноз ЗМП — злокачественной опухоли из мезотелиальных клеток, выстилающих серозные полости, — устанавливается по результатам гистологического исследования. Однако диагностика может быть затруднена, поскольку мезотелиома весьма вариабельна, что может ввести патологов в заблуждения. Более того, метастазы часто локализуются в плевре.

Макроскопические аспекты мезотелиомы меняются в зависимости от стадии ее патогенеза, поэтому определяются временем ее выявления. По мере прогрессирования заболевания появляются характерные признаки ЗМП, хотя черты псевдомезотелиомы свойственны и другим опухолям (тимоме, карциноме, лимфоме, ангиосаркоме и др.). Микроскопические характеристики ЗМП подробно описаны в новой международной классификации плевральных опухолей [32]. Однако в большом проценте случаев проявления ЗМП переменчивы, что может привести к ложному диагнозу. Мезотелиома способна иметь признаки доброкачественной опухоли или метастазов, которые встречаются в общей популяции гораздо чаще. Таким образом, чаще всего метастатическое поражение плевры встречается при раке легкого или молочной железы (в 7–15 % и 7–11 % соответственно), морфологические черты которых могут быть ошибочно приняты за мезотелиому на стандартных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Диагностические трудности могут возникать и при частых воспалительных либо реактивных поражениях плевры, которые возникают у больных приблизительно в том же возрасте, что и ЗМП (при плевральном выпоте вследствие застойной сердечной недо-

статочности, ревматических заболеваниях, пневмонии, заболеваниях пищеварительного тракта, например циррозе печени, и т. д.). Эти виды патологии нередко носят вторичный характер и вызывают атипичную гиперплазию мезотелия, которая и является причиной диагностических ошибок. При тестировании морфологов, проведенном во Франции в рамках Национальной программы по изучению мезотелиомы (1998–2007 гг.), такая ошибка возникала в 13 % первоначально диагностированных случаев [10].

#### Исследование биологических материалов

Поскольку плевральный выпот — это, как правило, первое проявление ЗМП, цитологическое исследование плевральной жидкости должно быть первой диагностической процедурой.

#### Рекомендации

Не следует устанавливать диагноз мезотелиомы только по результатам цитологического исследования, т. к. велик риск диагностической ошибки (класс рекомендаций 1B).

Цитологическое подозрение на мезотелиому должно подтверждаться гистологическим исследованием (класс рекомендаций 1B).

Диагноз рецидива заболевания и метастазов может выставляться только по результатам цитологического исследования. Эти рекомендации согласуются с предложениями Международной группы экспертов по мезотелиоме (класс рекомендаций 1B).

Диагноз мезотелиомы на основании тонкоигольной биопсии (иглой Абрахама или Кастелайна) связан с теми же проблемами, что и цитологическое заключение. ЗМП может быть констатирована, если получен репрезентативный для опухоли материал в достаточном объеме, позволяющем выполнить иммуногистохимическое исследование, и при соответствующих клинических, рентгенологических и / или хирургических данных.

Торакоскопия является предпочтительной диагностической процедурой, позволяющей полностью визуально обследовать плевру, провести множественную глубокую и обширную биопсию (желательно с захватом жировой и / или мышечной ткани для оценки инвазии опухоли) и поставить диагноз в > 90 % случаев (класс рекомендаций 1A).

Не рекомендуется первоначально выполнять тонкоигольную биопсию для диагностики мезотелиомы из-за низкой (~ 30 %) чувствительности метода (класс рекомендаций 1A).

Рекомендуется проводить биопсию как здоровой, так и визуально измененной плевры (класс рекомендаций 1C). Не следует выставлять диагноз мезотелиомы только по исследованию замороженных тканевых срезов (класс рекомендаций 1B).

#### Классификация ЗМП

##### Рекомендации

Для мезотелиальных опухолей рекомендуется использовать классификацию ВОЗ 2004 г. [32] (класс рекомендаций 1A). Она дает полноценную основу

для диагностики, прогноза и ведения больного. В 2009 г. ожидается создание обновленной классификации Международной группой по мезотелиоме.

### Целесообразность иммуногистохимического исследования

#### Рекомендации

Диагноз ЗМП должен основываться на иммуногистохимическом исследовании (класс рекомендаций 1А).

Международная группа экспертов по мезотелиоме разработала различные рекомендации. Иммуногистохимический подход зависит от эпителиоидного или саркоматоидного гистологического подтипа мезотелиомы.

Для дифференцирования эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы рекомендуется исследовать 2 маркера с положительной диагностической значимостью (ядерные маркеры, такие как антитела к кальретинину и антитела к антигену-1 опухоли Вильмса, или мембранные маркеры — антитела к эпителиальному мембранному антигену (ЕМА); для эпителиоидной мезотелиомы — антитела к цитокератину (СК5/6), антитела D2-40 (к подопластину) или антитела к мезотелину и т. д.) и 2 маркера с отрицательной диагностической значимостью (антитела Вег-ЕР4 — мембранный маркер, антиреоеидный транскрипционный фактор-1 — ядерный маркер либо моноклональные антитела к карциноэмбриональному антигену, антитела В72-3, МОС-31, анти-

тела к эстрогену и прогестерону, к эпителиальному мембранному антигену, цитоплазматическое окрашивание) (класс рекомендаций 1А). Среди различных источников антител следует использовать те, которые обладают чувствительностью  $\geq 60-70\%$ . Для диагностики мезотелиомы нежелательно применять антитела СК7 / СК20 (класс рекомендаций 1А). Требования к антителам сведены в табл. 1.

Для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и плоскоклеточного или переходного-клеточного рака (табл. 2) рекомендуется использовать 2 антитела к цитокератину широкого спектра и 2 маркера с отрицательной прогностической значимостью (такие как CD34 и антитела к маркеру 2 В-клеточной лимфомы, антитела к десмину, S100) (класс рекомендаций 1А). Отрицательное иммуногистохимическое окрашивание с 1 антителом не исключает диагноза мезотелиомы (класс рекомендаций 1С).

Что касается атипичной гиперплазии мезотелия (поверхностной пролиферации мезотелия), то сегодня отсутствуют иммуногистохимические маркеры, позволяющие идентифицировать доброкачественную или злокачественную природу обнаруженных клеток.

### Электронная микроскопия и молекулярно-биологические методы

#### Рекомендации

Электронная микроскопия и молекулярно-биологические методы не должны использоваться в повсе-

Таблица 1

Иммуногистохимические исследования для дифференцирования эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение	Аденокарцинома	Положительное значение
<b>Мезотелиома</b>					
Кальретинин	Высокая	Положительные (ядерные и цитоплазматические)	Обычно отрицательные	80–100 %	5–10 %, положительная цитоплазматическая окраска при аденокарциноме легкого
Кератин СК5/6	Целесообразно	Положительные (цитоплазматические)	60–100 %	Обычно отрицательные	2–10 %, очаговая положительная окраска
WT-1	Целесообразно	Положительные (ядерные)	43–93 %	При аденокарциноме легкого – отрицательные	0 %
ЕМА	Целесообразно	Положительные (мембранные)	60–100 %	Положительные (цитоплазматические)	70–100 %
Подопластин	Целесообразно	Положительные (мембранные)	80–100 %	Обычно отрицательные	7 %, очаговая положительная окраска
<b>Аденокарцинома легкого</b>					
CEA моноклональные	Очень целесообразно	Почти без исключений отрицательные	0 %	Положительные (цитоплазматические)	50–90 %
CD15	Целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0 %	Положительные (мембранные)	50–70 %, очаговая положительная окраска
Вег-ЕР4	Очень целесообразно	Положительные или отрицательные (мембранные)	До 20 %, могут иметь очаговую положительную окраску	Положительные (мембранные)	95–100 %
TTF-1	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируются	0 %	Положительные (ядерные)	70–85 %, аденокарцинома легкого
В72.3	Очень целесообразно	Редко положительные	< 1 %	Положительные (цитоплазматические)	70–85 %, аденокарцинома легкого
<b>Рак молочной железы</b>					
ER	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0 %	Положительная ядерная окраска	~ 70 %

Примечание: СК5/6 – цитокератин 5/6, WT-1 – антиген-1 опухоли Вильмса, ЕМА – эпителиальный мембранный антиген, CEA – карциноэмбриональный антиген, TTF-1 – тиреоидный транскрипционный фактор-1, ER – эндоплазматический ретикулярный маркер.

**Таблица 2**  
**Иммуногистохимические исследования для дифференцирования**  
**эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы**

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение	Плоскоклеточный и переходноклеточный рак легкого	Положительное значение
<b>Мезотелиома</b>					
Кальретинин	Целесообразно	Положительный (выраженная ядерная и цитоплазматическая окраска)	80–100 %	Обычно положительная цитоплазматическая	5–40 %
Кератин CK5/6	Нецелесообразно	Положительная (цитоплазматическая)	60–100 %	Положительная цитоплазматическая	100 %
WT-1	Очень целесообразно	Положительная (ядерная)	43–93 %	Отрицательная	0 %
<b>Плоскоклеточный рак легкого</b>					
p63	Очень целесообразно	Почти всегда отрицательная	0 %	Положительная (ядерная)	~ 100 %
Вег-EP4	Целесообразно	Положительная или отрицательная	До 20 % – положительные	Положительная (цитоплазматическая)	80–100 %
МОС 31	Целесообразно	Положительная или отрицательная (очаговая мембранная окраска)	2–10 %	Положительная (мембранная)	97–100 %

Примечание: WT-1 – антиген-1 опухоли Вильмса.

дневной практике для подтверждения диагноза мезотелиомы (класс рекомендаций 1А).

#### Положения

Отсутствуют диагностические или лечебные причины для замораживания тканей плевральных опухолей (класс рекомендаций 1А).

#### Консилиум при подозрении на ЗМП

##### Рекомендации

Следует создавать консилиум из независимых экспертов для подтверждения диагноза, особенно в рамках клинических исследований или в других случаях, когда существуют сомнения в диагнозе (класс рекомендаций 1В).

#### Стадии ЗМП, исследования до начала терапии и прогностические факторы

##### Классификация стадий

Стадии описывают анатомическое распространение опухоли. Существует, по крайней мере, 5 систем классификации ЗМП по стадиям. Последняя разработана Международной группой по мезотелиоме и утверждена Международным союзом по раку (UICC) [33]. Ее основным недостатком является неточное описание распространенности стадий Т- и N- в соответствии с возможностями современных имидж-методов.

В связи с этим международная группа экспертов не может согласиться с данной системой и настоятельно советует разработать новую мощную единую классификацию ЗМП по клиническим стадиям, которая затем будет валидизирована. Классификация должна основываться на системе TNM (*Tumor* – опухоль, *Lymph Node* – лимфатический узел, *Metastasi* – метастазы) и включать существующую хирургу-патологическую классификацию.

#### Рекомендации

При отсутствии единой валидизированной классификации стадий ЗМП эксперты советуют использовать последнюю из имеющихся систем, разработанную UICC и основанную на TNM (класс рекомендаций 1С) [33].

#### Минимальные исследования до начала лечения

Группа экспертов приняла следующие условия: 1) оптимальный протокол обследования пациента до начала лечения должен быть простым, широко доступным, последовательным и логичным, без неоправданного использования инвазивных методов и должен выявлять кандидатов для соответствующего лечения; 2) отдельно следует определять функциональное и психологическое соответствие конкретного пациента различным формам лечения (например, оценка сердечной и / или легочной функции); 3) у каждого пациента при 1-м обследовании воздействие асбеста должно подробно анализироваться и регистрироваться в медицинской документации.

#### Доказательства

Обследование пациента до начала лечения эмпирически разделено на 3 этапа, в некоторой степени перекрывающих друг друга [34]. Понадобятся ли все они, зависит от результатов обследования и выбора лечения (радикального или паллиативного). Первый этап проходят все больные при 1-м обследовании или постановке диагноза (табл. 3), 2-й этап – кандидаты для любого варианта активного лечения (табл. 4). Третий этап является последним при отборе пациентов для комбинированного или радикального лечения (табл. 5). По мнению экспертов, его проходит только небольшое число больных ЗМП. Однако доказательная база этого утверждения слабая,

Таблица 3

*Параметры, которые должны оцениваться у всех больных при 1-м обследовании и постановке диагноза*

Исследования	Входящие в них показатели	Подтверждающие исследования
Демографические показатели	Возраст, пол, воздействие асбеста	
Клинический анамнез	Функциональный статус, сопутствующие заболевания, наличие или отсутствие боли в грудной клетке, одышки, изменения веса тела или индекса массы тела	Соответственно
Врачебный осмотр	Наличие или отсутствие втяжения половины грудной клетки, подкожных лимфоузлов	Соответственно
Рентгенологические исследования	Рентгенограмма грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях	Рентгенограмма грудной клетки на вдохе и выдохе, до и после эвакуации плевральной жидкости
Анализ крови	Гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, основные биохимические показатели	

что связано с разной практикой в разных клиниках. Среди исследований, которые применяются на 3-м этапе, — МРТ грудной клетки, видео-ассистированная торакоскопия (ВАТС), эндобронхиальная тонкоигльная аспирационная биопсия под контролем ультразвука (ЭТАБ-УЗ), ФДГ-ПЭТ (ПЭТ с применением фтордезоксиглюкозы) и лапароскопия. В настоящее время отсутствует информация о сравнительной эффективности этих методов.

Эксперты пришли к соглашению, что у пациентов, прошедших 2-й и тем более 3-й этап, диагноз ЗМП должен быть бесспорным, желательно подтвержденным посредством биопсии с адекватным иммуногистохимическим исследованием и типированием. Длительность обследования до начала лечения должна быть как можно меньше, для проведения инвазивных процедур необходимы результаты недавних (< 1 мес.) имидж-исследований. Требуется дальнейшее изучение сравнительной эффективности различных интраторакальных методов (медиастиноскопии, ВАТС, ЭТАБ-УЗ) и ценности новых методов (ПЭТ-КТ, ЭТАБ-УЗ).

### Рекомендации

На основании эмпирического наблюдения, качественной клинической практики и того факта, что выбор лечения различен у разных больных, перед началом терапии рекомендуется 3-этапное обследование больного (класс рекомендаций 1С).

### Прогностические факторы

Прогностическими факторами считаются клинические и биологические характеристики больного или

опухоли, имевшиеся до начала лечения, от которых зависит исход заболевания.

### Доказательства

Несколько прогностических факторов были изучены в крупных многоцентровых сериях случаев и валидизированы независимо друг от друга [35]. Самой выдающейся из таких работ является программа "Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты" (SEER) — ретроспективная серия с участием 1 475 больных с гистологически подтвержденной мезотелиомой, в которой показано, что важными прогностическими факторами являются возраст, пол, стадия опухоли, лечение и географическая область проживания [36]. Многие факторы, такие как функциональный статус, стадия заболевания и потеря веса, являются общими для всех опухолей, другие, такие как возраст и пол, нашли подтверждения не во всех исследованиях. Все чаще изучается прогностическое значение симптомов и качества жизни. Неэпителиоидный подтип неизменно связан с более неблагоприятным прогнозом. Среди многочисленных биологических факторов с неблагоприятным прогнозом ассоциируются низкий гемоглобин, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лейкоцитоз и тромбоцитоз. В настоящее время изучаются новые сывороточные биомаркеры с потенциальным прогностическим значением (например, растворимый мезотелин и остеопонтин) [37–39]. На основании всех этих разнообразных факторов были разработаны и валидизированы 3 прогностические шкалы: CALGB (*Cancer and Leukaemia Group B* — группа В по изучению рака и лейкоза) и 2 шкалы EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* — Европейская организа-

Таблица 4

*Обследование больных перед активным лечением*

Исследования	Показатели	Подтверждающие исследования
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического подтверждения диагноза	
КТ грудной клетки и верхних отделов брюшной полости	Спиральная КТ с внутривенным контрастированием, включая хотя бы 1 уровень обеих почек после эвакуации плевральной жидкости	
Легочные функциональные тесты	ФЖЕЛ, ОФВ <sub>1</sub>	
Сканирование костей	Выполняется только по клиническим показаниям	КТ / МРТ для подтверждения сомнительных результатов предшествующих исследований
КТ / МРТ головного мозга	Выполняется только по клиническим показаниям	

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю с.



**Таблица 5**  
**Обследование больных перед хирургическим или комбинированным лечением**

Область	Исследование	Комментарии	Подтверждающие исследования
Легочные функциональные тесты	DL <sub>CO</sub> в дополнение к ФЖЕЛ и ОФВ <sub>1</sub>	Оценка такая же, как для больных с раком легкого	Сцинтиграфия легких выполняется так же, как перед пульмонэктомией
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического типирования		
Диафрагма	КТ или МРТ		
Внегрудная локализация для исключения "скрытых" M1	ФДГ-ПЭТ / КТ	В соответствии с практикой данной клиники	Биопсия подозрительных внегрудных поражений
	Лапароскопия		
Средостение для исключения T4, N2 / 3	Цервикальная медиастиноскопия	В соответствии с практикой данной клиники	
	BATC, контралатеральная BATC		
	МРТ грудной клетки с контрастированием гадолинием		
	ЭТАБ-УЗ	В рамках клинических исследований	

Примечание: DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

ция по изучению и лечению рака) (табл. 6) [40, 41]. Последние позже были изменены в соответствии с результатами мультивариантного анализа прогностических факторов в крупном рандомизированном исследовании эффективности химиотерапии у больных с хорошим функциональным статусом [42, 43].

### Рекомендации

Функциональный статус больного и гистопатологический подтип в настоящее время рассматриваются как единственные прогностические факторы, имеющие клиническое значение, которые могут использоваться в повседневной практике при ведении больных с ЗМП (класс рекомендаций 2A).

Другие показатели, имеющие прогностическое значение, такие как возраст, пол, стадия заболева-

ния, наличие или отсутствие определенных симптомов и гематологические параметры, должны регистрироваться при первом обследовании больного и учитываться в клинических исследованиях (класс рекомендаций 2A).

### Лечение ЗМП

#### Хирургическое лечение ЗМП

##### Декортикация / плеврэктомия для устранения симптомов заболевания

Плеврэктомия / декортикацию можно определить как значительное, но неполное макроскопическое удаление опухоли плевры. Цель данной операции –

**Таблица 6**  
**Прогностические шкалы при ЗМП**

	Первый автор [ссылка]	Число больных	Показатели	Группа благоприятного прогноза	Группа неблагоприятного прогноза
CALGB	Herndon [40]	337	Функциональный статус	Хороший	Плохой
			Возраст	> 75 лет	≥ 75 лет
			Боль в грудной клетке	Отсутствует	Присутствует
			Число тромбоцитов	< 400 × 10 <sup>12</sup> /л	≥ 400 × 10 <sup>12</sup> /л
			ЛДГ	< 500 МЕ/л	≥ 500 МЕ/л
EORTC	Curran [41]	204	Функциональный статус	0	1–2
			Гистологический тип	Эпителиоидная	Неэпителиоидная
			Пол	Женщины	Мужчины
			Точность диагноза	Определенный	Вероятный
			Число лейкоцитов	< 8,3 × 10 <sup>9</sup> /л	≥ 8,3 × 10 <sup>9</sup> /л
EORTC*	van Meerbeeck [42]	250	Стадия	I–II	III–IV
			Гистология	Эпителиоидная	Неэпителиоидная
			Время от постановки диагноза	< 50 дней	≥ 50 дней
			Число тромбоцитов	< 350 × 10 <sup>12</sup> /л	≥ 350 × 10 <sup>12</sup> /л
			Разница по гемоглобину**	< 1	> 1
			Боль	Отсутствует	Присутствует
			Потеря аппетита	Отсутствует	Присутствует

Примечание: \* – функциональный статус 0–1 был критерием включения в эту серию; \*\* – разница между гемоглобином у конкретного пациента и нормой (16 г/дл для мужчин и 14 г/дл для женщин).

освободить сдавленное легкое, удалив висцеральный слой опухоли. Удаление париетального слоя опухоли позволяет устранить рестриктивные нарушения легочной вентиляции и уменьшить боли в грудной клетке. Эта хирургическая процедура выполняется при открытой торакотомии или при закрытой VATC.

#### Доказательства

Доказательства в пользу декорткации / плеврэктомии ограничены. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, но в Великобритании проводится исследование при поддержке Национального института изучения рака, в котором сравнивают плеврэктомию / декорткацию при VATC с химическим плевродезом. Существует небольшая серия ретроспективных исследований, в которой получены доказательства низкого уровня в пользу декорткации / плеврэктомии [44–47]. Осложнения торакотомии могут нивелировать ее преимущества [48]. В то же время представлены ограниченные, но весомые доказательства, что VATC хорошо устраняет симптомы заболевания и может повысить выживаемость [46].

#### Рекомендации

Плеврэктомию / декорткацию не должны проводиться с лечебной целью, но должны рассматриваться для устранения симптомов заболевания, особенно у больных с синдромом сдавленного легкого (*entrapped lung*), у которых неэффективен химический плевродез (класс рекомендаций 2C). При этом предпочтительно использовать VATC (класс рекомендаций 1C).

#### Радикальное хирургическое лечение ЗМП

Радикальное хирургическое лечение представляет собой попытку удалить все макроскопические опухолевые ткани из гемиторакса. Это обычно достигается при экстроплевральной пульмонэктомии (ЭПП) с резекцией плевры, легкого, перикарда и диафрагмы единым блоком и последовательным иссечением лимфоузлов.

#### Доказательства

Доказательства эффективности радикального хирургического лечения ЗМП ограничены. Только в 1 исследовании больные ЗМП, перенесшие ЭПП как часть комбинированной терапии, имели большой срок выживаемости [49–51]. Во множестве проанализированных проспективных и ретроспективных серий случаев выживаемость была сходной — 20–24 мес. [49–51]. В опытных центрах операционная летальность снизилась до приемлемого уровня в 5 % [51], но частота осложнений остается высокой (50 %).

#### Рекомендации

Радикальное хирургическое лечение (ЭПП) должно проводиться только в рамках клинических исследований в специализированных центрах и как часть комбинированной терапии.

## Лучевая терапия при ЗМП

### Паллиативная лучевая терапия для уменьшения боли

#### Рекомендации

Паллиативная лучевая терапия, направленная на уменьшение боли, может назначаться при инфильтративном или узловом поражении грудной стенки (класс рекомендаций 2C).

### Лучевая терапия в профилактике париетального распространения опухоли по дренажным каналам

*Boutin et al.* [52] полагали, что для профилактики подкожного метастазирования по дренажному или торакоцентезному каналам следует через 4 нед. после дренирования плевральной полости или торакоскопии выполнять облучение в дозе  $3 \times 7$  Гр в течение 3 дней подряд. Однако недавно проведенное рандомизированное исследование, в котором сравнивалась немедленная лучевая терапия области дренирования в дозе 21 Гр тремя фракциями с оптимальной паллиативной терапией у 61 больного, получавших лечение в период с 1998 по 2004 гг., не обнаружило различий с точки зрения пути метастазирования [53, 54]. *O'Rourke et al.* [53] и *Chapman et al.* [55] пришли к выводу, что профилактическая лучевая терапия области дренирования не снижает частоты метастазирования. Это расхождение во мнениях может объясняться субоптимальными методиками лучевой терапии и обязательно должно стать предметом исследований.

#### Рекомендации

Значение профилактической лучевой терапии остается спорным, в связи с чем эксперты не смогли выработать какие-либо рекомендации.

### Послеоперационная лучевая терапия

Данные литературы по этому вопросу ограничены и получены в ретроспективных исследованиях.

#### Рекомендации

Лучевая терапия не должна проводиться после плеврэктомии или декорткации (класс рекомендаций 1A). Послеоперационное облучение после ЭПП может выполняться только в рамках клинических исследований в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (класс рекомендаций 1A).

При отсутствии рандомизированных исследований III фазы рекомендуется провести проспективное контролируемое исследование, оценивающее эффективность и переносимость адъювантной лучевой терапии после ЭПП (минимальная доза — 50 Гр с ежедневной фракцией — 1,8–2,0 Гр) (класс рекомендаций 1C). В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое европейское исследование (SAKK). В ретроспективных исследованиях показана эффективность облучения, в будущем должна быть подтверждена действенность конформной лучевой терапии. В исследовании *Rusch et al.* [50],

которые применяли облучение гемиторакса дозой в 54 Гр в качестве адьювантной терапии после ЭПП, частота локальных рецидивов составила 13 % при 4 % рецидивов только на месте первичной опухоли, в то время как в работе *Baldini* [56] частота локальных рецидивов составила 50 % при 13 % локальных рецидивов в месте первичной опухоли после комбинации 3 методов лечения. Эти противоречия объясняются различиями в полноте охвата всей области риска, ограниченной здоровыми тканями (в частности, сердцем и печенью), общей дозе облучения и методах лучевой терапии.

### Лучевая терапия с модулированной интенсивностью

Предварительные результаты адьювантной лучевой терапии с модулированной интенсивностью после ЭПП, скорее всего, многообещающие, поскольку этот вид лечения обеспечивает хороший контроль симптомов и защищает такие органы, как сердце и печень. Однако в недавних исследованиях сообщается о тяжелом токсическом воздействии ЭПП на легкие, поэтому эта терапия не может рекомендоваться вне клинических исследований: у 6 из 13 больных развился пневмонит с летальным исходом [57].

По данным ретроспективных исследований, для снижения риска пневмонита определены следующие легочные дозиметрические параметры: V20, V5 и средняя легочная доза. V20 (объем обоих легких минус планируемый целевой объем — ПЦО) должен быть < 15 %, средняя легочная доза должна быть < 10 Гр. Эти дозиметрические ограничения также могут применяться и при конформной лучевой терапии. Следует точно рассчитать гистограммы доза—объем для всех целевых объемов (клинический целевой объем и ПЦО) и всех критических органов (контралатеральное легкое, сердечный объем, спинной мозг, пищевод, печень, обе почки).

### Положения

Необходимы дальнейшие исследования для установления роли лучевой терапии в лечении ЗМП. Последние данные подчеркивают важность методик лучевой терапии в отношении как локального процесса, так и токсических эффектов лечения.

### Рекомендации

Таким образом, рекомендуется проводить лучевую терапию только в специализированных центрах (совет экспертов).

## Химиотерапия ЗМП

Методология, используемая для поиска ответов на нижеизложенные вопросы, описана ранее [4, 58]. Рекомендации основаны на онлайн-рекомендациях агентства *Cancer Care Ontario* [59], обзоре и метаанализе литературы, опубликованных *Berghmans et al.* [60] и обновленных в 2003 г. [61], которые в данном документе были дополнены статьями, вышедшими от момента публикации обзора до января 2009 г., и фран-

цузских рекомендациях по химиотерапии ЗМП, изданных SPLF [4, 58].

### Эффективность химиотерапии при ЗМП

К настоящему времени только в 1 рандомизированном исследовании оценивалась эффективность химиотерапии, по сравнению с плацебо, при ЗМП. Его результаты были представлены на заседаниях Американского общества клинической онкологии и Европейской организации болезни Крона и колита в 2007 г. [62]. Не получено различий в выживаемости между группами химиотерапии и плацебо за исключением тенденции в пользу химиотерапии в подгруппе винорелбина. Следует подчеркнуть, что в соответствии с результатами рандомизированных исследований и систематического обзора [60, 61] выбор химиотерапии, сравниваемой с плацебо, был не вполне адекватным. Помимо этого, исследование было закончено досрочно из-за небольшого числа включенных в него больных. В рандомизированных исследованиях *Vogelzang et al.* [63] и *van Meerbeek et al.* [42] получены косвенные подтверждения того, что полихимиотерапия, включающая в себя цисплатин и антифолат (пеметрексед или ралтитрексед), позволяет повысить выживаемость, если принять, что монотерапия цисплатином эквивалентна отсутствию лечения. Действительно, медиана выживаемости на фоне комбинированной терапии цисплатином и пеметрекседом (12,1 мес.) либо цисплатином и ралтитрекседом (11,4 мес.) была намного выше показателей, обычно приводящихся в литературе (7–9 мес.). Статистически достоверная разница при сравнении с монотерапией цисплатином (9,3 и 8,8 мес.) является непрямым аргументом, доказывающим эффективность химиотерапии. Однако отсутствуют исследования, сравнивающие монотерапию цисплатином с паллиативным лечением.

В 3 рандомизированных исследованиях III фазы [42, 62, 63] были показаны преимущества комбинаций цисплатина с пеметрекседом и цисплатина с ралтитрекседом перед монотерапией цисплатином как в отношении частоты ответа на лечение, так и в отношении выживаемости, хотя монотерапия цисплатином не должна приравниваться к стандартному лечению. Важно отметить роль добавления фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> для снижения гематотоксичности пеметрекседа.

Другие комбинации на основе цисплатина также перспективны в плане эффективности, что показано в метаанализе исследований II фазы [60, 61] — примерно 25–30 % для следующих комбинаций: цисплатин плюс этопозид, цисплатин и доксорубин, цисплатин и гемситабин, цисплатин с интерфероном и оксалиплатин с ралтитрекседом (или гемситабином, или винорелбином) и метотрексат. Больные, получающие комбинации цисплатина с пеметрекседом и цисплатина с ралтитрекседом, могут играть роль контрольных групп в будущих рандомизированных исследованиях. Включение в клинические исследования пациентов в хорошем общем состоянии остается этически оправданным.

Не проводились рандомизированные исследования, в которых изучалось бы влияние терапии 2-й линии на выживаемость и качество жизни при неэффективности химиопрепаратов 1-й линии. Непрямые данные, полученные при изучении отдаленных результатов рандомизированного исследования 1-й линии [64], позволяют предположить, что химиотерапия 2-й линии после цисплатина и пеметрекседа способна повысить выживаемость по сравнению с симптоматическим лечением. Эти выводы должны быть подтверждены в рандомизированном исследовании. Имеющаяся информация по этой теме скудна (6 исследований II фазы [65–70]) и не позволяет разработать конкретную схему химиотерапии. Рекомендуется включать в клинические исследования больных в хорошем общем состоянии — такой подход допустим в этическом отношении.

Комбинированная химиотерапия 1-й линии, в т. ч. цисплатин с пеметрекседом или ралтитрекседом, более эффективна, чем монотерапия цисплатином, в исследованиях III фазы (уровень доказательств 1), с большей частотой ответа на лечение и лучшей выживаемостью. Однако в исследовании BTS химиотерапия (монотерапия винорелбином или митомицином C, комбинация винбластин и цисплатина) не привела к улучшению выживаемости по сравнению с симптоматическим лечением (уровень доказательств 2). Можно провести другие исследования, чтобы изучить потенциально активные комбинации, такие как цисплатин с гемситабином, или этопозидом, или доксорубицином, по сравнению с оптимальной паллиативной терапией или цисплатином / пеметрекседом или ралтитрекседом (мнение экспертов). Роль препаратов неплатинового ряда остается неуточненной (уровень доказательств 2). Ни в одном рандомизированном исследовании не было показано преимуществ химиотерапии 2-го ряда во влиянии на выживаемость (кроме влияния на выживаемость при отсутствии прогрессирования болезни в исследовании III фазы *Jassem et al.* [71]) или качество жизни после неэффективности первоначальной химиотерапии.

### Рекомендации

Каждый пациент должен получать как минимум оптимальную паллиативную терапию (класс рекомендаций 1A). Если принято решение о начале химиотерапии, больные в хорошем функциональном состоянии (функциональный статус > 60 % по шкале Карнофски или < 3 баллов по шкале Восточной кооперативной онкологической группы) должны лечиться комбинированной химиотерапией 1-й линии, состоящей из препаратов платинового ряда и пеметрекседа либо ралтитрекседа (степень доказательств 1B). В противном случае пациенты должны включаться в клинические исследования 1-й и 2-й линии.

Поскольку доказательств эффективности химиотерапии недостаточно, решение о назначении химиопрепаратов должно обсуждаться с пациентом и его родственниками в индивидуальном порядке, как и все другие лечебные режимы, не приводящие к излечению (совет экспертов).

### Срок начала химиотерапии и ее продолжение

Сегодня недостаточно сведений об оптимальных сроках назначения химиотерапии. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы показано повышение выживаемости больных с хорошим общим состоянием [42, 63]. Теоретически химиотерапия более эффективна при небольших размерах опухоли [72–74]. В 1 рандомизированном исследовании с небольшой выборкой больных сравнивали эффекты химиотерапии, начатой сразу после постановки диагноза, с химиотерапией, отсроченной до момента прогрессирования заболевания, у больных со стабилизацией состояния как минимум в течение 4 нед. Время до прогрессирования (25 нед. по сравнению с 11 нед.) и выживаемость (медиана — 14 мес. по сравнению с 10 мес.; 66 % по сравнению с 36 % выживаемости в течение 1 года) были больше при немедленном начале химиотерапии, но без статистической достоверности ( $p = 0,1$ ) [75].

Отсутствуют сведения, позволяющие определенно ответить на вопрос об оптимальной продолжительности химиотерапии. В исследовании *Vogelzang et al.* [63] 53 % больных в группе цисплатина / пеметрекседа получили 6 курсов (от 1 до 12 курсов, 5 % — > 8 курсов). В исследовании *Meerbeek et al.* [42] медиана количества курсов цисплатина / ралтитрекседа составила 5 (от 1 до 10 курсов). Авторы данных клинических рекомендаций не располагают информацией о потенциальных преимуществах назначения > 6 курсов пациентам со стабильным течением болезни. По аналогии с немелкоклеточным раком легкого рекомендуется прекращать химиотерапию при прогрессировании патологии, токсичности III–IV степени или достижении токсической кумулятивной дозы, а также после проведения 6 курсов у больных в стабильном состоянии или ответивших на лечение. Экспериментальное лечение, в т. ч. биопрепаратами, должно прекращаться в соответствии с заранее оговоренным протоколом эксперимента. Отсутствуют данные о значении поддерживающей терапии химиотерапевтическими препаратами или иммуномодуляторами.

### Рекомендации

Начало химиотерапии не должно откладываться, лечение следует начинать до появления функциональных клинических симптомов (класс рекомендаций 1C).

Химиотерапия должна прекращаться при прогрессировании заболевания, токсичности III–IV степени или достижении кумулятивной токсической дозы препарата (класс рекомендаций 1A) либо после 6 курсов у больных в стабильном состоянии или ответивших на лечение (класс рекомендаций 2C).

### Цитотоксические препараты в лечении 2-го ряда

В нескольких публикациях специально уделялось внимание химиотерапии 2-го ряда [65–71, 76, 77]. Остальные статьи трудно интерпретировать, по-



скольку в них оценивали больных, получавших лечение как 1-го, так и 2-го ряда. Эти исследования не рассматриваются в данном документе. Химиотерапия с применением доксорубина, доксорубина с циклофосфамидом, оксалиплатина / ралтитрекседом или ZD 0473 (платиновый аналог) неэффективна. Многообещающая частота ответа на лечение получена при использовании монотерапии пеметрекседом [70], комбинации карбоплатина с пеметрекседом [70] и комбинации цисплатина, иринотекана и митомицина С [69]. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы пеметрексед сравнивали с оптимальной паллиативной терапией. В результате его применения улучшился ответ на терапию и увеличилось время до прогрессирования заболевания, но отсутствовало положительное влияние на выживаемость [77]. Винорелбин как препарат 1-й линии мог бы быть рациональным выбором и при терапии 2-й линии. В одном из последних исследований, выполненном с участием 63 пациентов, в 16 % случаев получен ответ на терапию, средняя выживаемость составила 9,6 мес. [77]. Таким образом, ни одно из лекарств не обладает доказанной эффективностью в качестве терапии 2-й линии, вместо этого больных, находящихся в хорошем функциональном состоянии, рекомендуется включать в клинические исследования.

#### Рекомендации

Больные с длительным положительным субъективным и объективным улучшением после химиотерапии 1-й линии при рецидиве заболевания могут снова получать первоначальное лечение (класс рекомендаций 2С).

В других случаях рекомендуется включать пациентов в клинические исследования (класс рекомендаций 2С).

#### Биологические препараты в лечении ЗМП

##### Иммуномодуляторы

Основными лекарственными препаратами, применявшимися в терапии злокачественной мезотелиомы, являются интерфероны и интерлейкины (IL). Дозы и путь введения (внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутриплеврально), вид препарата и стадия заболевания в разных исследованиях варьируются, поэтому следует осторожно интерпретировать их результаты. Монотерапия интерферонами или IL-2 оказалась неэффективной и не рекомендуется вне клинических исследований.

Интересные предварительные результаты получены после назначения *Mycobacterium vaccae* небольшому числу больных. Однако результаты этого лечения требуют подтверждения, прежде чем будут рекомендованы к широкому использованию. Не дано эффекта и ранпирназа.

##### Целевая терапия

Некоторые биологические препараты "целевой" терапии эффективны при раке легкого, толстого кишечника и молочной железы. Их применение при

ЗМП изучалось всего в нескольких исследованиях. В настоящее время используются следующие препараты:

1. Талидомид (антиангиогенный препарат): из 40 больных, получавших это лечение в исследованиях I–II фазы, у 11 состояние оставалось стабильным > 6 мес. при медиане выживаемости 230 дней. Однако эти результаты не позволяют характеризовать талидомид как активный препарат [78].
2. Бевацизумаб (моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста): в рандомизированном исследовании II фазы сравнивали терапию цисплатином с гемситабином при добавлении или отсутствии бевацизумаба. Добавление бевацизумаба не улучшило ни частоту ответа на лечение (23 % по сравнению с 22 %), ни выживаемость (средняя продолжительность жизни – 15,6 мес. по сравнению с 14,7 мес.;  $p = 0,91$ ) [79].
3. Гефитиниб: в исследовании II фазы, включавшем 42 пациентов, которые получали гефитиниб в дозе 500 мг в сутки перорально ежедневно, только у 2 человек получен ответ на лечение. Авторы пришли к выводу, что гефитиниб неэффективен в этой клинической ситуации [80].
4. Иматиниб: не показал эффективности в опубликованном исследовании II фазы [81] и в 2 исследованиях, представленных на конгрессе Американского общества клинической онкологии [82, 83].
5. Эрлотиниб: в исследовании II фазы среди 33 больных не было ни одного объективного ответа на лечение [84].

#### Рекомендации

Иммуномодулирующая терапия, целевая терапия биологическими препаратами и вакцинами не должны использоваться в лечении ЗМП вне клинических исследований (класс рекомендаций 1С).

#### Критерии эффективности химиотерапии при ЗМП

Эффективность лечения может оцениваться по клиническим критериям (симптомы, качество жизни), имидж-критериям (КТ или ПЭТ) и выживаемости (период до прогрессирования заболевания и общая выживаемость). Об оценке эффективности по результатам торакоскопии никогда не сообщалось.

##### Имидж-критерии динамики опухоли на фоне лечения

Критерии, оценивающие динамику опухоли на фоне лечения, варьируются в разных исследованиях и не всегда описываются. Систематические контрольные КТ после плеврореза до начала химиотерапии не считаются обязательными, что затрудняет оценку. Сроки оценки динамики опухоли также не указаны в большинстве исследований.

Сегодня можно считать, что стандартная рентгенография не является подходящим методом, с помощью которого можно оценивать ответ на химиотерапию (см. раздел "Диагностика ЗМП").

Существуют различные методы объективной оценки эффективности лечения опухоли в зависимости от

критериев (результат 2 перпендикулярных измерений, по ВОЗ, или RECIST – 1-мерное измерение). Ни один из них не адаптирован для ЗМП, которая растет по окружности на большой поверхности плевры [85]. В настоящее время предлагается использовать модифицированные критерии RECIST (измерение короткого диаметра перпендикулярно к плоскости грудной стенки) как объективный показатель динамики ЗМП [85–87].

#### Оценка динамики опухоли по критериям ПЭТ

По КТ трудно отличить опухолевую ткань от рубца, образующегося после химиотерапии. ПЭТ позволяет оценить как саму опухолевую ткань, так и ее распространенность. Комбинация ПЭТ и КТ при условии, что оба исследования выполнены в одном и том же положении пациента, улучшает корреляцию между результатами. Вклад этих новых методов в анализ динамики опухоли на фоне лечения по-прежнему требует дальнейшего изучения. В клинических исследованиях при отсутствии стандартизации в оценке эффективности лечения злокачественной мезотелиомы с помощью ПЭТ можно пользоваться критериями EORTC [88].

#### Выживаемость

Общая выживаемость является единственным информативным критерием оценки эффективности химиотерапии в клинических исследованиях.

#### Качество жизни

При заболеваниях с неблагоприятным прогнозом, для которых отсутствует четкое влияние лечения на выживаемость при оценке клинической пользы (эффективность / переносимость), рекомендуется учитывать качество жизни и контроль над симптомами. Для оценки качества жизни отсутствуют специальные шкалы, кроме модифицированной версии Шкалы симптомов рака легкого (*Lung Cancer Symptom Scale*), которая адаптирована для больных ЗМП [89].

#### Рекомендации

Для оценки динамики ЗМП рекомендуется использовать КТ грудной клетки. Если пациенту выполнен плевродез, до начала химиотерапии потребуются повторная КТ, чтобы точнее оценить эффективность лечения (класс рекомендаций 1С).

Предпочтительно использовать модифицированные критерии RECIST (класс рекомендаций 1В).

Роль ПЭТ и биомаркеров в оценке эффективности лечения ЗМП пока не изучалась.

#### Комбинированное лечение

При определении возможных показаний к экстраплевральной пульмонэктомии (ЭПП) следует учитывать следующие критерии: 1) ЗМП несаркоматоидного типа, подтвержденная при биопсии; 2) клинико-патологическая стадия T1-3, N0-1, M0 (следует отметить, что в некоторых центрах больные с N2 включаются в исследования, хотя эта стадия характеризуется плохой общей выживаемостью);

3) пациенты, подходящие для пульмонэктомии с точки зрения достаточного респираторного резерва и отсутствия сопутствующих заболеваний, например сердечно-сосудистых; 4) пациенты, подходящие для неоадьювантной / адьювантной химиотерапии; 5) пациенты, подходящие для адьювантной радикальной лучевой терапии гемиторакса; 6) в дополнение к показаниям к ЭПП могут использоваться шкалы EORTC и CALGB (табл. 6), но их значение для выделения групп больных с благоприятным прогнозом требует дальнейшей оценки в проспективных клинических исследованиях.

#### Обоснование комбинированного лечения

В старых источниках литературы указывается, что хирургическое лечение при ЗМП не является радикальным, поскольку нельзя определить границы опухоли при ее резекции. Листки плевры, особенно в области перикарда и средостения, невозможно резецировать с отступом от края опухоли на 1–2 см. Следовательно, все хирургические методики должны классифицироваться как R1 (неполная резекция) [50]. Именно это положение обуславливает необходимость комбинированной терапии (сильные доказательства низкого качества).

Воздействие лучевой терапии на всю область гемиторакса ограничено критическими органами, в первую очередь, контралатеральным легким, печенью и сердцем, а также спинным мозгом и пищеводом. Таким образом, сложно назначить общую дозу облучения > 54 Гр на такой большой объем, и, следовательно, необходимы сложные методики, ориентированные на результаты хирургического лечения и патогистологического исследования [90, 91] (сильные доказательства низкого качества).

#### Какие пациенты подходят для комбинированного лечения

В связи с обширностью хирургических вмешательств и комбинированным лечением пациенты нуждаются в тщательном обследовании до назначения любого варианта комбинированной терапии. До 2004 г. большинство из них заключалось в хирургическом лечении с последующей лучевой терапией, но теперь стали доступными режимы активной химиотерапии. Для пациентов-кандидатов на такое лечение в диагностический поиск следует включать:

- 1) врачебный осмотр: уменьшение объема пораженной  $1/2$  грудной клетки расценивается как признак поздних стадий заболевания. Должны отсутствовать признаки прорастания опухоли в ребра или брюшную полость;
- 2) исследование легочной функции: постпульмонэктомические величины должны быть достаточными для нормальной повседневной активности;
- 3) адекватный сердечный резерв при отсутствии легочной гипертензии или нарушений ритма (слабые доказательства среднего качества);
- 4) рентгенологическое обследование для исключения распространения опухоли за пределы реберного хряща и прорастания сквозь диафрагму, распространения на контралатеральное легкое

и множественного вовлечения лимфоузлов (слабые доказательства среднего качества);

- 5) гистологическое исследование: результаты были лучше при эпителиоидном типе ЗМП (слабые доказательства высокого качества);
- 6) пол: отсутствует единое мнение о том, что эффективность лечения различается у мужчин и женщин [92] (уровень доказательства: сильные доказательства низкого качества).

#### Наилучшая комбинация различных видов лечения

Большой объем литературы посвящен комбинации хирургической резекции с последующей лучевой терапией. Детали варьируются в зависимости от объема резекции (удаление всей диафрагмы, перикарда, наложение заплат и т. д.). В последнее время этот бимодальный подход был расширен за счет пре- и периоперационной химиотерапии. В 2 исследованиях применяли препараты платины и антифолаты (пеметрексед). Одно исследование было представлено в виде постера [93], другое — EORTC 08031 — уже упоминалось выше [94]. В нескольких работах пре- и постоперационная химиотерапия применялась вместе с гипертермией. Такой подход не изучался в многоцентровых исследованиях [95–97]. Все варианты комбинированного хирургического лечения с выполнением ЭПП могут использоваться только при низкой частоте осложнений ( $\leq 70\%$ ) и летальности ( $< 7\%$ ) в специализированных центрах (сильные доказательства низкого качества).

В настоящее время национальные группы специалистов обсуждают вопрос, есть ли преимущества в комбинации всех 3 видов лечения. В шведском исследовании изучалась эффективность индукционной химиотерапии с последующей ЭПП и локальной лучевой терапией на участки высокого риска у 61 больного. У 45 пациентов, перенесших ЭПП, выживаемость составила 23 мес. по сравнению с 19,8 мес. во всей группе [51] (сильные доказательства низкого качества). Таким образом, данные об оптимальном сочетании различных видов лечения ограничены и неубедительны.

#### Рекомендации

Пациенты, которым планируется проведение мультимодальной комбинированной терапии, должны включаться в проспективные рандомизированные клинические исследования в специализированных центрах.

#### Контроль над симптомами при ЗМП

Для мезотелиомы характерны тяжелые клинические проявления. В исследовании 53 больных с мезотелиомой, получавших химиотерапию цисплатином и гемситабином, было показано, что у них средние балльные оценки утомляемости, одышки, боли, бессонницы, кашля и потери аппетита, по вопроснику качества жизни EORTC, были выше, чем у пациентов с раком легкого [98]. В данном разделе обсуждаются наиболее частые симптомы больных с мезотелиомой.

#### Борьба с болью

##### Оценка боли при ЗМП

Боль при мезотелиоме часто носит сложный характер из-за сочетания ноцицептивных, нейропатических и воспалительных факторов [99].

Борьба с болью у онкологических больных более эффективна при использовании визуально-аналоговой шкалы (класс рекомендаций 1С).

Если у пациента имеются когнитивные нарушения из-за боли или прогрессирования заболевания, боль можно оценивать по поведенческим шкалам, например *Doloplus* (класс рекомендаций 1С).

##### Основной принцип устранения боли при ЗМП

Борьба с болью при мезотелиоме должна основываться на тех же принципах, что и при других онкологических заболеваниях (класс рекомендаций 1С).

Однако в связи со сложным патогенезом болевого синдрома при мезотелиоме нередко требуется добавлять к опиатам анальгетики. При рефрактерной боли и неэффективности обычных мер к ведению пациента следует привлекать специалиста по соответствующей проблеме или специалиста по паллиативной помощи (класс рекомендаций 1С).

Иногда может потребоваться нейроабляция — следует тщательно взвесить риск и пользу этой процедуры (класс рекомендаций 2С).

При лечении боли, вызванной опухолевыми узлами, эффективна паллиативная лучевая терапия (класс рекомендаций 2С).

#### Борьба с одышкой

##### Повторная эвакуация плевральной жидкости

Повторной плевральной пункции с целью эвакуации плевральной жидкости можно избежать, если выполнить плевродез на ранних стадиях заболевания и до того, как жидкость осумковалась и / или легкое зафиксировалось плевральными сращениями и не может быть расправлено полностью (класс рекомендаций 1С).

Повторная плевральная пункция или установка постоянного дренажа в плевральной полости могут быть оправданы только в отдельных случаях при рецидивирующих выпотах у больных в крайне нестабильном состоянии (класс рекомендаций 2С).

##### Плевродез в лечении ЗМП

Плевродез наиболее эффективен, если выполняется на ранних стадиях заболевания (класс рекомендаций 1С), но он не должен проводиться до получения достаточного объема биоптата и подтверждения диагноза (класс рекомендаций 1А).

##### Другие методы лечения одышки

Для уменьшения одышки можно назначать низкие дозы морфина перорально, если у больного не снижена сатурация кислорода (класс рекомендаций 1С).

Ощущение одышки будет менее выраженным, если обдувать лицо холодным воздухом из обычного фена (воздействие на тройничный нерв). Существуют

методики самостоятельного облегчения одышки больным, разработанные для повышения уверенности пациента в борьбе с заболеванием; эти методики эффективны при раке легкого, но не изучались при мезотелиоме [100].

### Борьба с другими клиническими симптомами

Здесь представлено краткое описание простых мер для облегчения наиболее частых симптомов (совет экспертов). Более подробную информацию можно найти в публикациях экспертов по паллиативной медицине.

#### Положения

Кашель может поддаваться лечению супрессантами, такими как микстуры с кодеином или фолкодин. При этом важно исключить другие его причины, например респираторную инфекцию или сердечную недостаточность.

Анорексия, потеря веса и слабость входят в синдром анорексии / кахексии, встречающийся при многих злокачественных заболеваниях. Здесь можно рекомендовать дробное питание малыми порциями, высококалорийную пищу, лечение орального кандидоза при его появлении, профилактику дегидратации и запоров.

Потливость можно уменьшить ношением свободной одежды, использованием вентиляторов и таких лекарств, как циметидин.

Дисфагия может быть связана с оральным кандидозом или компрессией пищевода извне опухолью. Кандидоз поддается лечению пероральным флюконазолом. При внешней компрессии пищевода выполняют стентирование.

Асцит обычно развивается при прорастании опухоли через диафрагму в брюшную полость. Болезненные ощущения, связанные со скоплением больших объемов жидкости, устраняются при парацентезе, который иногда проводят повторно.

Запоры возникают в результате гиподинамии, плохого ухода за ротовой полостью и побочного действия опиатов. При назначении последних следует сразу же рекомендовать слабительные средства для регулярного приема. Появление запоров также может свидетельствовать о прорастании опухоли через диафрагму в брюшную полость.

Рвота может быть побочным эффектом химиотерапии и уменьшается при назначении противорвотных препаратов. Она также может вызываться приемом опиатов, при этом помогает замена данных средств на альтернативные анальгетики.

### Борьба с психологическим стрессом

Больные с мезотелиомой могут становиться раздражительными, впадать в депрессию или покорно воспринимать свою болезнь. Опыт работы телефонных линий помощи больным мезотелиомой показал, что больные и их родственники нуждаются в точной информации о болезни, возможных вариантах лечения, социальных льготах и в юридической поддержке.

### Рекомендации

Психологическая помощь может быть оказана специально подготовленными медицинскими сестрами, психологическими и психиатрическими службами и группами поддержки больных асбестозом (класс рекомендаций 1C).

### Литература

1. Robinson B.W., Musk A.W., Lake R.A. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
2. Hodgson J.T., McElvenny D.M., Darnton A.J. et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 587–593.
3. Pass H.I., Vogelzang N., Hahn S. et al. Malignant pleural mesothelioma. *Curr. Probl. Cancer* 2004; 28: 93–174.
4. Scherpereel A. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir. Med.* 2007; 101: 1265–1276.
5. Scherpereel A. [The experts' conference of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) on malignant pleural mesothelioma (MPM): useful and necessary recommendations]. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 11S5–11S6.
6. Stahel R.A., Weder W., Felip E. Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (suppl. 2): ii43–ii44.
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee, BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007; 62 (suppl. 2): ii1–ii19.
8. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H. et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College Of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174–181.
9. Wagner J.C., Sleggs C.A., Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br. J. Industr. Med.* 1960; 17: 260–271.
10. Goldberg M., Imbernon E., Rolland P. et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup. Environ. Med.* 2006; 63: 390–395.
11. Bourdes V., Boffetta P., Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and metaanalysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2000; 16: 411–417.
12. Maule M.M., Magnani C., Dalmaso P. et al. Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. *Environ. Hlth Perspect.* 2007; 115: 1066–1071.
13. Iwatsubo Y., Pairon J.C., Boutin C. et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148: 133–142.
14. Lanphear B.P., Buncher C.R. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J. Occup. Med.* 1992; 34: 718–721.
15. Reid A., de Klerk N., Ambrosini G. et al. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 665–659.
16. Roushdy-Hammady I., Siegel J., Emri S. et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 357: 444–445.
17. Dogan A.U., Baris Y.I., Dogan M. et al. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res.* 2006; 66: 5063–5068.



18. Lin R.T., Takahashi K., Karjalainen A. et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet* 2007; 369: 844–849.
19. Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1591–1603.
20. Segura O., Burdorf A., Looman C. Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherlands. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60: 50–55.
21. Montanaro F., Bray F., Gennaro V. et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 791–803.
22. Pelucchi C., Malvezzi M., La Vecchia C. et al. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1022–1024.
23. De Vuyst P., Karjalainen A., Dumortier P. et al. Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1416–1426.
24. Fasola G., Belvedere O., Aita M. et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial – an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007; 12: 1215–1224.
25. Scherpereel A., Lee Y.C. Biomarkers for mesothelioma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13: 339–443.
26. 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: 832–837.
27. van Meerbeeck J.P., Hillerdal G. Screening for mesothelioma: more harm than good? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 781–782.
28. Eibel R., Tuengerthal S., Schoenberg S.O. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr. Opin. Oncol.* 2003; 15: 131–138.
29. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B. et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–119.
30. Francis R.J., Byrne M.J., van der Schaaf A.A. et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 1449–1458.
31. Flores R.M. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S27–S32.
32. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K. et al., eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC; 2004.
33. Wittekind Ch., Greene F.L., Hutter R.V.P. et al., eds. UICC, International Union Against Cancer. TNM atlas. Illustrated guide to the TMN classification of malignant tumours. 5<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer; 2004. 169–176.
34. van Meerbeeck J.P., Boyer M. Consensus report: pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S123–S127.
35. Steele J.P. Prognostic factors for mesothelioma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2005; 19: 1041–1052.
36. Spirtas R., Connelly R.R., Tucker M.A. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int. J. Cancer* 1988; 41: 525–530.
37. Robinson B.W., Creaney J., Lake R. et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612–1616.
38. Pass H.I., Lott D., Lonardo F. et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1564–1573.
39. Grigoriu B.D., Scherpereel A., Devos P. et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2928–2935.
40. 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: 723–731.
41. Curran D., Sahmoud T., Therasse P. et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 145–152.
42. 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: 6881–6889.
43. 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 EORTCNCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5770–5776.
44. Waller D.A., Morritt G.N., Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 1995; 107: 1454–1456.
45. Soysal O., Karaoglanoglu N., Demiracan S. et al. Pleurectomy / decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997; 11: 210–213.
46. Halstead J.C., Lim E., Venkateswaran R.M. et al. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31: 314–320.
47. Nakas A., Martin Ucar A.E., Edwards J.G. et al. The role of video assisted thoracoscopic pleurectomy / decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33: 83–88.
48. Martin-Ucar A.E., Edwards J.G., Rengajaran A. et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20: 1117–1121.
49. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R. et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 138–146.
50. 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: 788–795.
51. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. et al. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural

- pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1196–1202.
52. *Boutin C., Rey F., Viallat J.R.* Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754–758.
  53. *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: 18–22.
  54. *Muirhead R., O'Rourke N.* Drain site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma: a wasted resource. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1021.
  55. *Chapman E., Berenstein E., Dierguez M. et al.* Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD003880.
  56. *Baldini E.H.* External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac. Surg. Clin.* 2004; 14: 543–548.
  57. *Allen A.M., Czermanska M., Janne P.A. et al.* Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65: 640–645.
  58. *Berghmans T., Brecht J.M., Robinet G. et al.* [Chemotherapy of malignant pleural mesothelioma.] *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 11S7–11S70.
  59. *Ellis P., Davies A.M., Evans W.K. et al.* The Use of Chemotherapy in Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). October 2005. [www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-14-1f.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-14-1f.pdf)
  60. *Berghmans T., Paesmans M., Lalami Y. et al.* Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111–121.
  61. *Berghmans T.L.J., Mascaux C., Meert A.P. et al.* Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis, 2003: 245–256.
  62. *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 randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–1694.
  63. *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: 2636–2644.
  64. *Manegold C., Symanowski J., Gatzemeier U. et al.* Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 923–927.
  65. *Giaccone G., O'Brien M.E., Byrne M.J. et al.* Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur. J. Cancer* 2002; 38 (suppl. 8): S19–S24.
  66. *Harvey V.J., Slevin M.L., Ponder B.A. et al.* Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma. Phase II trials of single-agent 5-fluorouracil and adriamycin. *Cancer* 1984; 54: 961–964.
  67. *Porta C., Zimatore M., Bonomi L. et al.* Raltitrexed-oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer* 2005; 48: 429–434.
  68. *Sorensen P.G., Bach F., Bork E. et al.* Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 69: 1431–1432.
  69. *Fennell D.A., Steele J.P., Shamash J. et al.* Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. *Cancer* 2007; 109: 93–99.
  70. *Sorensen J.B., Sundstrom S., Perell K. et al.* Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 147–152.
  71. *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: 1698–1704.
  72. *DeVita V.T. Jr.* The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer* 1983; 51: 1209–1220.
  73. *Skipper H.E., Schabel F.M. Jr., Wilcox W.S.* Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia. *Cancer Chemother. Rep.* 1964; 35: 1–111.
  74. *Skipper H.E.* Laboratory models: some historical perspective. *Cancer Treat. Rep.* 1986; 70: 3–7.
  75. *O'Brien M.E., Watkins D., Ryan C. et al.* A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 270–275.
  76. *Ramalingam S.S., Belani C.P., Ruel C. et al.* Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 97–101.
  77. *Stebbing J., Powles T., McPherson K. et al.* The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63: 94–97.
  78. *Baas P., Boogerd W., Dalesio O. et al.* Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 48: 291–296.
  79. *Karrison T.K.H., Gandara D.R., Lu C. et al.* Final analysis of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine / cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (suppl. 20): 18S.
  80. *Govindan R., Kratzke R.A., Herndon J.E. II et al.* Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 2300–2304.
  81. *Mathy A., Baas P., Dalesio O. et al.* Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lung Cancer* 2005; 50: 83–86.
  82. *Millward M.P.F., Byrne M., Powell A. et al.* Phase II trial of imatinib mesylate in patients with advanced pleural mesothelioma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 228.
  83. *Villano J.L., Hussain A.N., Stadler W.M. et al.* A phase II trial of imatinib mesylate in patients with malignant mesothelioma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 22 (suppl. 15): 14s.
  84. *Garland L.L., Rankin C., Gandara D.R. et al.* Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2406–2413.
  85. *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: 63–69.
86. *Byrne M.J., Nowak A.K.* Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 257–260.
  87. *Nowak A.K.* CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S37–S40.
  88. *Young H., Baum R., Cremerius U. et al.* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 1773–1782.
  89. *Hollen P.J., Gralla R.J., Liepa A.M. et al.* Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the LCSS-Meso. *Support Care Cancer* 2006; 14: 11–21.
  90. *Senan S.* Indications and limitations of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Curr. Opin. Oncol.* 2003; 15: 144–147.
  91. *Maasilta P.* Deterioration in lung function following hemithorax irradiation for pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 20: 433–438.
  92. *Steele J.P., Klabatsa A., Fennell D.A. et al.* Prognostic factors in mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S49–S52.
  93. *Krug L.M.K., Pass H., Rusch V.W. et al.* A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I–III malignant pleural mesothelioma (MPM). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25 (suppl. 20): 18S.
  94. *Van Schil P., Hasan B., Maat A. et al.* EORTC 08031. In: The 9<sup>th</sup> international conference of the International Mesothelioma Interest Group. Amsterdam; 2008. 174.
  95. *Monneuse O., Beaujard A.C., Guibert B. et al.* Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1839–1843.
  96. *van Ruth S., Baas P., Haas R.L. et al.* Cyto-reductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10: 176–182.
  97. *Xia H., Karasawa K., Hanyu N. et al.* Hyperthermia combined with intra-thoracic chemotherapy and radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Hypertherm.* 2006; 22: 613–621.
  98. *Nowak A.K., Stockler M.R., Byrne M.J.* Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3172–3180.
  99. *Ahmedzai S., Clayson H.* Palliative care for mesothelioma. In: O’Byrne K., Rusch V., eds. *Malignant pleural mesothelioma*. Oxford: Oxford University Press; 2006. 412–418.
  100. *Corner J., Plant H., A’Hern R. et al.* Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat. Med.* 1996; 10: 299–305.

Поступила 09.04.10  
УДК 616.25-006.362.04