

А.Шеперель^{1,2}, экспертная группа Франкоязычного общества пульмонологии (SPLF)

Рекомендации Франкоязычного общества пульмонологии по ведению злокачественной мезотелиомы плевры

1 – Институт Пастера, Париж, Франция;

2 – отделение легочной и торакальной онкологии Университетского госпиталя, г. Лилль, Франция

A.Scherpereel, French Speaking Society for Chest Medicine (SPLF), Experts Group

Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП), считавшаяся ранее редким заболеванием, представляет собой высокоагрессивную опухоль, которая в последние годы стала серьезной проблемой [1]. Основным фактором ее патогенеза является воздействие асбеста, с которым связан рост заболеваемости начиная с 60-х гг. XX в. [2]. Несмотря на запрет в 1997 г. использования асбеста во Франции и в большинстве развитых стран, ожидаемая частота ЗМП будет увеличиваться как минимум в ближайшие 10 лет. Кроме того, асбест по-прежнему широко применяется во многих районах земного шара, особенно в развивающихся странах, таких как Китай, Индия и Бразилия [1]. Диагностировать ЗМП трудно, поскольку болезнь может появляться через 30–40 лет после воздействия асбеста, и в некоторых случаях ее трудно отличить от доброкачественных заболеваний плевры и метастазов

аденокарциномы даже после биопсии плевры и даже с помощью иммуногистохимических методов [3]. Поскольку больные с ЗМП имеют неблагоприятный прогноз и оптимальное лечение пока не определено [4, 5], ЗМП останется значительной проблемой здравоохранения в течение многих лет.

В качестве вклада в решение этой проблемы была создана экспертная группа Франкоязычного общества пульмонологии (SPLF) в сотрудничестве с Французским обществом патологов, Французским обществом торакальной и сердечно-сосудистой хирургии и Французским обществом профессиональной медицины, которая с апреля 2005 г. по январь 2006 г. разрабатывала краткие рекомендации для клиницистов по ведению больных с ЗМП. После публичного обсуждения на 10-й конференции SPLF в Ницце 27 января 2006 г. этот документ был впервые

Таблица

Официальные положения медицины, основанной на доказательствах, разработанные Верховным управлением по здравоохранению при правительстве Франции (High Authority for Health – HAS) для градации рекомендаций экспертов

| Научный уровень доказательств | Степень рекомендаций |
|--|--|
| Уровень 1 | A. Установленное научное доказательство |
| Рандомизированные сравнительные исследования большой мощности; | |
| метаанализ рандомизированных сравнительных исследований; | |
| анализ выводов, основанных на хорошо спланированных исследованиях | |
| Уровень 2 | B. Научное предположение |
| Рандомизированные сравнительные исследования низкой мощности; | |
| нерандомизированные, хорошо спланированные сравнительные исследования; | |
| когортные исследования | |
| Уровень 3 | C. Низкий уровень научного доказательства |
| Исследования «случай–контроль» | |
| Уровень 4 | |
| Сравнительные исследования со значительными отклонениями; | |
| ретроспективные исследования; | |
| описания случаев; | |
| обсервационные исследования (поперечные, продольные) | |

опубликован во Франции [6]. Оформление рекомендаций в виде экспертного заключения, а не консенсуса объясняется ограниченной информацией по мезотелиоме, имеющейся в настоящее время в литературе. Практические вопросы, связанные с ЗМП, были подняты научным комитетом SPLF. Систематический анализ литературы проводился в следующих базах данных: *Medline* (Национальная медицинская библиотека США), *Embase* (*Elsevier*, Нидерланды), библиотека *Cochrane* (Великобритания), *National Guideline Clearinghouse* (США), *HTA Database* (Международная сеть агентств по технологиям здравоохранения INANTA), BDSP (База данных по здравоохранению, Франция), база данных NIN (США), Международная программа по мезотелиоме плевры (WHOLIS) Всемирной организации здравоохранения. Каждая рекомендация оценивалась экспертами в соответствии с официальными положениями доказательной медицины, разработанными Верховным управлением по здравоохранению при правительстве Франции (*High Authority for Health* – HAS) (таблица), и принималась голосованием всех экспертов: если ее одобряли менее 85 % экспертов, рекомендация перерабатывалась и вновь представлялась к обсуждению.

Настоящее руководство не дает ответа на все вопросы по ведению больных с ЗМП. Данные литературы по многим аспектам мезотелиомы весьма скудны. В частности, методы ее лечения недостаточно освещены в публикациях [7]. Однако несколько исследований показали, что по сравнению с химиотерапией современные комбинации химиотерапевтических препаратов могут повысить выживаемость больных с ЗМП [8, 9], не ухудшая качество жизни [10]. Более того, недавно проведенное небольшое исследование продемонстрировало эффективность раннего начала химиотерапии с точки зрения долговременного контроля симптомов и тенденции к увеличению выживаемости [11].

В заключение конференции экспертов, организованная SPLF, разработала рекомендации по ведению ЗМП для клиницистов и пациентов, включая последние диагностические и терапевтические методики, существовавшие к 2005 г. Она также преследовала цель стимуляции сотрудничества между специалистами различных направлений, участвующими в ведении больных с ЗМП, в том числе между исследовательскими лабораториями.

Вопрос 1: Как оценить воздействие асбеста и как выделить популяцию с высоким риском?

Вопрос 1.1: Какие факторы риска, связанные с ЗМП, позволяют выделить популяцию высокого риска?

В настоящее время точно установлены два фактора риска развития ЗМП – воздействие асбеста и эрионита. Предполагается влияние и иных факторов –

других минеральных волокон (особенно керамических), ионизирующей радиации и вируса SV40. Воздействие табака, как известно, не играет роли в развитии мезотелиомы.

- Широко известно, что асбест является основным этиологическим фактором ЗМП. Хотя продемонстрирована дозовая зависимость в развитии этого заболевания, нельзя установить пороговую кумулятивную дозу воздействия, ниже которой риск заболевания отсутствует. Таким образом, рекомендуется считать, что все лица, подвергшиеся воздействию асбеста, являются основной группой риска (А).

Риск развития мезотелиомы, связанный с асбестом, значительно отличается у мужчин и женщин. Причины этого сегодня остаются неясными. Предполагается, что это исключительно результат неточной оценки воздействия асбеста, особенно при низком уровне воздействия и при экологическом воздействии.

- Необходимы дальнейшие исследования в отношении других этиологических факторов, особенно у женщин, которые реже контактируют с асбестом (А).

В развитии мезотелиомы могут участвовать генетические факторы, обуславливающие подверженность этому заболеванию. Эта гипотеза основана исключительно на случаях семейной мезотелиомы. Однако на сегодняшний день не выделены кандидатные гены, которые повышали бы предрасположенность человека к заболеванию ЗМП.

Вопрос 1.2.: С помощью каких методов можно оценить воздействие асбеста?

Вероятность развития мезотелиомы после воздействия асбеста зависит от двух факторов:

- времени после первого контакта с асбестом;
- кумулятивной дозы асбеста (волокна / мл воздуха × число лет воздействия). Эта формула учитывает число эпизодов воздействия, причем каждый из них оценивается исходя из средней мощности воздействия и длительности эпизода.

Для оценки данных параметров используют два метода: профессиональный и экологический анамнез и биометрологию. На практике при выборе метода важно учитывать следующие обстоятельства:

- *Компенсация*: в отличие от прежних законов, современное французское законодательство не требует точной оценки воздействия.
- *Скрининг* должен проводиться только среди лиц, действительно подвергшихся воздействию.
- *Эпидемиологические исследования*: ошибки в определении воздействия могут привести либо к систематическим ошибкам (переоценка воздействия при контакте с асбестом по сравнению с контролем), либо к недооценке реального риска (если ошибки одинаково распространены как среди лиц, контактировавших с асбестом, так и в контрольной популяции).

Выбор метода для оценки воздействия определяется его точностью и типом исследования.

Невозможно создать исчерпывающий перечень видов профессиональной деятельности, связанных с повышенным риском развития ЗМП. Тем не менее некоторые профессии четко ассоциируются с относительным риском более 2,0. Например, это слесари, занимающиеся монтажом водопроводных труб, электрики, плотники-мебельщики и представители строительных специальностей. Кроме того, в нескольких исследованиях показано, что некоторые другие сферы деятельности также связаны с повышенным риском ЗМП: работа на судостроительных верфях, производство изделий из асбеста, строительство в целом. Однако этот перечень остается открытым. Хотя данные литературы свидетельствуют, что хризотилловый и амфиболовый асбест могут в различной степени влиять на канцерогенез в плевре (последний имеет большее значение), существующие анкеты не способны разграничить их воздействие.

- Профессиональный и экологический анамнез является фундаментальным инструментом в оценке воздействия асбеста и должен быть собран у каждого пациента с ЗМП (А).
- Если воздействие асбеста не очевидно, необходима консультация специалиста по профессиональной медицине (рекомендация экспертов).
- Профессиональная деятельность, предполагающая воздействие асбеста, должна указываться в истории болезни пациента (рекомендация экспертов).
- Клиницист должен сверяться с перечнем сфер деятельности, связанных с воздействием асбеста, для оценки выраженности его влияния (например, <http://www.sante-securite.travail.gouv.fr/mediatheque/pdf/medecin%20travail.pdf>) (С).

Биометрология заключается в измерении концентрации асбеста (асбестовых телец с помощью световой микроскопии или асбестовых волокон с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, с анализом химических элементов) в биологическом материале (легочная ткань, бронхоальвеолярный смыв, мокрота). Эта методика позволяет выявить лиц с патологически высоким накоплением асбеста в дыхательных путях, а также предшествующие патогенные воздействия независимо от их генеза. Она не является обязательной составляющей клинической практики (диагностики и медико-социальной компенсации) при ЗМП, однако сохраняет ценность для научных и этиологических исследований (особенно при определении типа накапливающегося асбеста).

Отрицательный результат биометрологического исследования (если концентрация асбестовых телец при световой микроскопии или волокон при электронной микроскопии ниже пороговой, установленной для популяции в целом) не исключает того, что и эта концентрация может быть достаточна для развития мезотелиомы.

- Единственным биометрологическим методом, который может использоваться в скрининговых программах для выделения популяции с высоким риском развития мезотелиомы, является определение асбестовых телец в мокроте (рекомендация экспертов).
- Тем не менее остается неясным, дает ли биометрологическое определение асбестовых телец дополнительную информацию для подтверждения воздействия асбеста в популяции в целом по сравнению с тщательным сбором анамнеза (рекомендация экспертов).

Вопрос 1.3.: Необходим ли скрининг при мезотелиоме? Какие методы должны при этом использоваться?

Целесообразность применения скрининговых программ требует не только возможности установления диагноза, но и эффективного лечения. Также необходимо доказать эффективность и безопасность скрининговых программ, в том числе на всех этапах ранней диагностики и лечения, и профилактических мероприятий. Эффективность скрининговой программы, как и любого медицинского мероприятия, определяется более высоким соотношением пользы / риска в популяции, подвергшейся скринингу, чем в популяции, не прошедшей его.

Во время предыдущей французской конференции по принятию консенсуса в 1999 г., которая была нацелена на развитие клинических программ диспансеризации лиц, подвергшихся воздействию асбеста, экспертный совет принял решение о необходимости оценить медико-социальное значение скрининга при мезотелиоме.

С учетом имеющихся данных о ЗМП (распространенность, прогноз, лечение) и доступных методик (чувствительность, специфичность торакальных имидж-методов, биологических маркеров) значимость скрининга с позиций медицины и здравоохранения пока не доказана.

Существуют две группы методов: торакальная имидж-диагностика и биологические маркеры.

- Традиционная рентгенограмма органов грудной клетки низкочувствительна в выявлении плевральных выпотов небольшого объема.
- Ультразвук (УЗ) является простым и чувствительным методом для диагностики плевральных выпотов, но не дает возможности полностью оценить состояние плевральной полости.
- Плевральные выпоты и утолщения представляют собой два признака, позволяющие заподозрить мезотелиому при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой в настоящее время не используются из-за высокой стоимости и ограниченной доступности.

Постпрофессиональный мониторинг, предложенный для лиц, подвергавшихся воздействию асбеста в

прошлом, все чаще включает КТ органов грудной клетки со стандартным протоколом исследования и интерпретации как первичный метод диагностики у лиц начиная с 50-летнего возраста. Если при КТ выявляется плевральный выпот, то проводится торакоскопия с биопсией плевры. Альтернативные стратегии для исследования плевральных утолщений, обнаруженных при КТ, пока не утверждены.

- Важно, чтобы при обнаружении на КТ патологических изменений были определены дополнительные диагностические стратегии, такие как исследование биологических маркеров, ПЭТ, МРТ, а также периодичность их проведения (А).

Значение серологических маркеров пролиферации опухолевых мезотелиальных клеток в настоящее время переоценивается заново, после того как недавно было продемонстрировано повышение уровня связанных с мезотелином растворимых пептидов (*soluble mesothelin-related peptides* – SMRP) и остеопонтина в сыворотке больных с ЗМП.

Тем не менее имеющаяся информация пока ограничена и недостаточна для оценки чувствительности (функции клеточной дифференциации и пролиферации) либо специфичности (наличия или отсутствия маркера при других видах рака). Роль этих маркеров в скрининге не следует путать с их потенциальным значением для первичной диагностики и / или мониторинга течения мезотелиомы.

- На сегодняшний день значение биологических маркеров ЗМП недостаточно изучено. Поэтому не рекомендуется использовать такие биологические маркеры для скрининга ЗМП вне специальных исследовательских программ даже в популяциях, подвергшихся воздействию асбеста (А).

Вопрос 2: Каковы диагностические критерии ЗМП?

2.1. Диагностические методы

Вопрос 2.1.1.: Существуют ли клинические диагностические критерии ЗМП?

Клинические проявления ЗМП неспецифичны и обычно возникают поздно, на далеко зашедших стадиях опухоли. Они включают боль в грудной клетке, ее вздутие или одностороннее объемное образование в грудной клетке у больного с воздействием асбеста в анамнезе.

- Не рекомендуется основывать диагноз ЗМП на клинических критериях (А).

Вопрос 2.1.2.: Существуют ли имидж-критерии для диагностики ЗМП?

Изменения на обычной рентгенограмме грудной клетки возникают только на далеко зашедших стадиях ЗМП, в большинстве случаев в виде неспецифического одностороннего плеврального выпота. Это относительно дешевый метод, но его диагностичес-

кая точность (чувствительность и специфичность) низка.

- Не рекомендуется использовать рентгенограмму грудной клетки для постановки диагноза ЗМП (А).

КТ высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки является ключевым методом имидж-диагностики ЗМП. С помощью КТВР нельзя поставить окончательный диагноз ЗМП, но можно с высокой вероятностью заподозрить заболевание при наличии определенных признаков, таких как диффузное утолщение плевры или объемное образование с утолщением междолевой плевры. Однако ценность КТ у больных с массивным плевральным выпотом низка (картина неспецифична). Проведение КТ также показано перед торакоскопией, чтобы оценить распространение опухоли на грудную стенку, перикард, диафрагму, структуры средостения и региональные лимфатические узлы, а также выявить поддиафрагмальную инвазию или метастазы. КТ является основным методом длительного наблюдения таких больных.

- Для диагностики и определения стадии ЗМП после удаления плеврального выпота рекомендуется выполнение мультidetекторной КТ (МДКТ) грудной клетки и брюшной полости с мультипланарной реконструкцией (А).

В отличие от КТ, МРТ используется нечасто. Хотя МРТ не имеет непосредственного отношения к диагностике мезотелиомы, с ее помощью можно оценить распространение опухоли на соседние органы (диафрагму, средостение, грудную стенку). Эта методика обычно применяется у больных, направляемых на радикальное хирургическое лечение. Диагностические возможности МРТ при определении распространенности опухоли, как считается, превосходят КТ. Тем не менее исследования эффективности МДКТ при определении стадии ЗМП отсутствуют. Сравнительные исследования в хирургии выявили ограниченные возможности МРТ в определении стадии заболевания. В частности, как и для КТ, возможна гиподиагностика N- и T-стадий.

- Не рекомендуется регулярно использовать МРТ для диагностики ЗМП (С).

При ПЭТ обычно выявляют гиперметаболизм мезотелиомы, метастатическую лимфоаденопатию и метастазы. Диагностическая ценность этих признаков низка. Значение ПЭТ в сочетании с КТ в диагностике ЗМП пока не уточнено.

- Не рекомендуется регулярное использование ПЭТ в диагностике ЗМП (рекомендация экспертов). Однако ценность ПЭТ в комбинации с КТ при постановке диагноза ЗМП требует дальнейшего уточнения.

Вопрос 2.1.3: Существуют ли диагностические критерии ЗМП при анализе плевральной жидкости?

Исследования плевральной жидкости недостаточны для окончательного диагноза ЗМП. Не выявлены конкретные маркеры ЗМП в плевральной жидкости

(такие как гиалуроновая кислота). Тем не менее необходимо уточнить диагностическую ценность SMRP и остеопонтина.

- Не рекомендуется основывать диагноз ЗМП на анализе растворимых маркеров в плевральной жидкости (А).

Вопрос 2.1.4: Каково место транспариетальной биопсии?

- Транспариетальная биопсия под контролем КТ или УЗ или без такового не рекомендуется для диагностики ЗМП, кроме случаев, когда больным противопоказана торакоскопия (А).

Вопрос 2.1.5: Каково место биопсии лимфатических узлов?

При гистологическом исследовании следует дифференцировать ЗМП от дренажа нормальных мезотелиальных клеток по лимфатическим путям при плевральном выпоте. В отдельных случаях диагноз ЗМП можно поставить посредством биопсии поверхностных лимфоузлов, но после консультации группы экспертов.

- Не рекомендуется основывать диагноз ЗМП на результатах биопсии лимфатических узлов без подтверждения несколькими экспертами-морфологами (А).

Вопрос 2.1.6: Существуют ли биологические маркеры ЗМП?

В настоящее время не существует надежных опухолевых маркеров, включая гиалуроновую кислоту. Возлагаются надежды на SMRP в крови или плевральной жидкости, поскольку уровень SMRP коррелирует с объемом опухоли, однако значение этого маркера и остеопонтина в диагностике ЗМП нуждается в дальнейшем уточнении.

- Не рекомендуется использовать концентрацию гиалуроновой кислоты в плевральной жидкости как критерий постановки диагноза ЗМП, но необходимы дальнейшие исследования новых растворимых маркеров, таких как SMRP и остеопонтин, для определения их роли в диагностике ЗМП (А).

Вопрос 2.1.7: Какова роль торакоскопии в диагностике ЗМП?

Торакоскопия — лучший метод диагностики ЗМП при соответствующих клинических и рентгенологических данных. Диагностическая точность метода составляет более 90 %, осложнения возникают менее чем в 10 % случаев. Фиброзно-гиалиновые плевральные наложения обычно носят доброкачественный характер. При неспецифическом поражении плевры следует выполнять биопсию париетальной плевры из зоны плевральных наложений и зон антракоза.

- При постановке диагноза ЗМП рекомендуется выполнять торакоскопию за исключением случаев противопоказаний или плевральных сращений (А).

Вопрос 2.1.8: Какова роль торакотомии в диагностике ЗМП?

Прямой доступ к плевре с помощью минимально инвазивной торакотомии позволяет получать биоп-

таты для гистологического исследования, особенно при отсутствии плеврального выпота. Эту методику следует использовать при наличии плевральных сращений, делающих невозможным проведение торакоскопии (А).

2.2. Гистологические критерии диагноза

Точный диагноз мезотелиомы, злокачественной опухоли из мезотелиальных клеток, выстилающих серозные полости, основан на гистологическом исследовании. Однако это чрезвычайно сложно, так как ЗМП может иметь различные гистологические черты, что ведет к диагностическим ошибкам. Кроме того, плевра часто становится местом локализации метастазов.

Макроскопические черты ЗМП зависят от стадии, на которой выявлена опухоль. Подозрение на нее возникает при наличии опухолевой массы, хотя и другие злокачественные новообразования (тимома, карцинома, лимфома, ангиосаркома) могут иметь псевдомезотелиоматозные черты. Микроскопические признаки ЗМП подробно описаны в Международной классификации опухолей плевры [11]. Однако ЗМП может варьировать и походить на доброкачественную опухоль или метастазы.

Метастазы в плевре встречаются чаще, чем мезотелиома: в США ежегодно выявляется 150 000 случаев метастазов в плевре (по сравнению с 1 : 50 случаев мезотелиомы). Наиболее частой первичной локализацией рака, метастазирующего в плевру, является легкое, а также молочная железа; их морфологию можно спутать с мезотелиомой на стандартных срезах, окрашенных гематоксилином, эозином и сафронином (в 7–15 % и 7–11 % случаев соответственно). Диагностические проблемы существуют и при доброкачественном воспалительном процессе или реактивном поражении плевры. Плевральный выпот при сердечной недостаточности, коллагенозы, пневмония, цирроз печени весьма часто возникают у больных той же возрастной группы, что и пациенты с мезотелиомой, и могут вызывать атипичную гиперплазию мезотелиальных клеток, которая и становится причиной диагностических ошибок. По опыту Французской национальной программы по изучению мезотелиомы (1998–2007 гг.) такие ошибки составляют 13 % всех случаев предварительного диагноза мезотелиомы. Со временем качество диагностики мезотелиомы улучшается благодаря совершенствованию знаний клиницистов, особенно пульмонологов и патологов, а также развитию гистопатологических методов диагностики.

Вопрос 2.2.1: Какой материал нужно исследовать в разных клинических ситуациях?

Поскольку плевральный выпот обычно является первым клиническим признаком ЗМП, первым диагностическим исследованием становится цитология плевральной жидкости.

- Не рекомендуется ставить диагноз мезотелиомы только по результатам цитологического исследо-

вания в связи с высоким риском диагностических ошибок (А).

Диагностика мезотелиомы по результатам пункционной биопсии (иглой *Абрама* или *Кастелайна*) сопряжена с теми же проблемами, что и при цитологическом исследовании. Окончательный диагноз можно поставить только при наличии в материале типичной опухоли и при его объеме, достаточном для иммуногистохимического исследования.

- Из-за низкой чувствительности пункционная биопсия тонкой иглой не рекомендуется для постановки диагноза мезотелиомы (около 30 %). Более предпочтительна торакоскопия, позволяющая поставить диагноз в > 90 % случаев.
- При наличии фиброзно-гиалиновых наложений при торакоскопии рекомендуется брать материал для биопсии из краев этих участков (рекомендация экспертов).
- При выявлении равномерного утолщения плевры рекомендуется полное визуальное обследование плевры и биопсия в виде соскоба (рекомендация экспертов).
- Не рекомендуется ставить диагноз ЗМП, основываясь на исследовании замороженных тканевых срезов (А).

Вопрос 2.2.2: Какую классификацию рекомендуется использовать?

- Рекомендуется классификация мезотелиальных опухолей (ВОЗ, 2004 г.), которая дает сравнительную информацию для постановки диагноза, прогноза и ведения больных (А).

Вопрос 2.2.3: Следует ли помимо морфологического дополнительно проводить иммуногистохимическое исследование? Если да, то когда? Какие иммуногистохимические маркеры надо использовать при каждом гистологическом варианте? Сколько антител нужно применять?

- Рекомендуется всегда основывать диагноз ЗМП на результатах иммуногистохимического исследования (А).
- Для подтверждения диагноза в соответствии с *International Mesothelioma Panel* рекомендуется использовать 2 маркера с положительной диагностической ценностью (ядерные, такие как антитела к кальретинину и WT1, или мембранный маркер анти-ЕМА, или анти-СК5/6 для эпителиоидной мезотелиомы) и 2 маркера с отрицательной диагностической ценностью (мембранный маркер анти-Ber-EP4, ядерный маркер анти-TTF1, моноклональные антитела к СЕА, к В72-3, к ER/PR, к ЕМА с цитоплазматическим окрашиванием) (А).
- При саркоматозных формах для подтверждения диагноза рекомендуется использовать 2 антитела к цитокератину с широким спектром (отрицательное иммуногистохимическое окрашивание с одним антителом не исключает диагноза мезотелиомы — рекомендация экспертов) и 2 маркера с

отрицательным прогностическим значением (такие как антитела к CD34, Bcl2, десмину, S100).

При атипичной гиперплазии мезотелиальных клеток (поверхностная пролиферация мезотелия) не существует доступных для практического применения иммуногистохимических маркеров, которые могли бы дифференцировать доброкачественную и злокачественную природу клеток.

Вопрос 2.2.4: Следует ли проводить электронномикроскопическое исследование и в каких ситуациях оно необходимо?

Электронная микроскопия — трудоемкое исследование, которое не является рутинным методом диагностики мезотелиомы. С другой стороны, она имеет большое значение для выявления эпителиальных опухолей при противоречивых результатах иммуногистохимического исследования и при некоторых саркоматозных опухолях. Более того, по ультраструктуре не всегда возможно надежно отличить новообразование от реактивных изменений мезотелиальных клеток. Наличие длинных тонких микроворсин весьма подозрительно в отношении мезотелиомы (А).

Вопрос 2.2.5: Какова роль молекулярной биологии? Когда следует использовать молекулярно-биологические методы и какие виды этих исследований необходимы? Надо ли систематически сохранять замороженные образцы тканей?

Нет необходимости хранить замороженные образцы плевральной ткани ни с диагностической, ни с лечебной точки зрения. Однако в исследовательских целях следует замораживать гистологический материал для дальнейшего изучения этого заболевания (прогностических маркеров прогрессирования, маркеров резистентности к химиотерапии, новых направлений в лечении) (А).

Вопрос 2.2.6: Следует ли консультироваться с группой экспертов при подозрении на ЗМП?

Рекомендуется консультация экспертного совета патологов (во Франции — экспертный совет *Mesopath*) для подтверждения диагноза мезотелиомы у больных, участвующих в рандомизированных исследованиях разных видов лечения, или в других случаях, если есть сомнения в диагнозе (рекомендация экспертов).

Вопрос 3: Какое обследование необходимо больному с ЗМП до начала лечения?

Вопрос 3.1: Какое обследование необходимо при впервые выявленной ЗМП?

Минимальное обследование больного должно включать клиническое обследование, рентгенограмму органов грудной клетки, КТ грудной клетки и брюшной полости с контрастированием (после удаления плевральной жидкости), торакоскопию по стандартному

протоколу с гистологическим исследованием для точного определения гистологического типа ЗМП (А).

В исследовательских целях обследование больного должно включать определение прогностических биомаркеров (SMRP, остеопонтин) (В).

Вопрос 3.2: Какие дополнительные неинвазивные методы диагностики можно использовать при показаниях к экстроплевральной пульмонэктомии (ЭПП)?

Обследование до начала лечения считается полным при проведении МРТ грудной клетки (необязательно), ПЭТ в сочетании с КТ, исследования легочной функции, сцинтиграфии легких и УЗИ сердца (В).

Вопрос 3.3: Какие дополнительные инвазивные методы можно применять до хирургического лечения при показаниях к ЭПП?

Регулярно применять контралатеральную торакоскопию и лапароскопию не следует. Противопоказанием к ЭПП является распространение ЗМП на экстроплевральные лимфатические узлы. Если при КТ или ПЭТ заподозрено вовлечение в процесс лимфатических узлов средостения, рекомендуется медиастиноскопия (рекомендация экспертов).

Вопрос 3.4: Следует ли систематически выполнять тальковый плевродез при торакоскопии?

Тальковый плевродез не рекомендуется для регулярного применения при диагностической торакоскопии. Однако он должен входить в общий план лечения следующих пациентов:

- в пожилом возрасте или если не планируется никакого активного лечения (рекомендации экспертов);
- если ЭПП показана в соответствии со стадией заболевания, возможно проведение талькового плевродеза. Врач должен быть уверен, что это не помешает получить биоптат для гистологического исследования. Соответственно, тальковый плевродез не рекомендуется, если макроскопическая картина не похожа на злокачественное поражение плевры, поскольку не исключено повторное исследование плевры, которому будут мешать плевральные сращения после плевродеза.

Вопрос 3.5: Как оценивать прогноз больного с ЗМП? Каково значение прогностических факторов в клинической практике?

Важным фактором, определяющим прогноз, является распространенность заболевания: выживаемость значительно выше при ранней диагностике с помощью торакоскопии (стадия IA) и при отсутствии поражения лимфатических узлов средостения. Помимо критериев T и N, оценивают другие прогностические факторы (CALGB/EORTC): демографические (пол, возраст, вес тела), клинические (общее состояние больного) и биологические (гистология, гемограмма, воспалительный синдром, ЛДГ). Другие прогностические факторы, упоминающиеся

в литературе, нуждаются в уточнении. К ним относятся гиперметаболизм опухоли, оцениваемый с помощью ПЭТ, и биологические маркеры, такие как SMRP.

- Не рекомендуется пользоваться прогностическими факторами в повседневной клинической практике применительно к конкретному больному. Тем не менее рекомендуется оценивать их в клинических исследованиях — это поможет разделить пациентов на однородные группы и облегчить сравнение результатов разных исследований (В).

Вопрос 3.6: Как определить стадию ЗМП? Каковы недостатки существующей классификации?

С 1995 г. наиболее часто используется классификация Международной группы по мезотелиоме (*International Mesothelioma Interest Group* — IMIG), основанная на результатах КТ.

- Хотя существующая классификация предназначена только для больных, прошедших хирургическое лечение, рекомендуется пользоваться ей до появления новой, лучше адаптированной к ЗМП (В).

Вопрос 4: Какова лечебная стратегия при ЗМП?

Вопрос 4.1: Какова роль хирургического лечения?

Вопрос 4.1.1: Каковы рекомендации для хирургического лечения ЗМП?

Рекомендуемым торакальным доступом является большая задне-латеральная торакотомия по 6-му межреберью. Для достаточного доступа 6-е ребро можно удалить (рекомендация экспертов).

Плеврэктомия подразумевает удаление париеальной, диафрагмальной и медиастинальной плевры целиком. За исключением ранних стадий заболевания (IA), плеврэктомия является паллиативной процедурой.

- Не рекомендуется выполнять плеврэктомию при других стадиях заболевания, кроме стадии IA (рекомендация экспертов).

Плеврэктомия с декортикацией (П/Д) объединяет плеврэктомию и висцеральную декортикацию и включает резекцию пораженной поверхности висцеральной плевры с сохранением легочной паренхимы.

- П/Д считается паллиативной процедурой и не рекомендуется в качестве хирургического лечения ЗМП (рекомендация экспертов).

Экстроплевральная плевропульмонэктомия (ЭПП) представляет собой полное удаление плевры, перикарда, диафрагмы и всего легкого, пораженных опухолевым процессом. По онкологическим причинам рекомендуется выполнять ЭПП единым блоком, включающим резекцию купола диафрагмы.

- ЭПП является единственным хирургическим методом лечения ЗМП (кроме стадии IA), позволя-

ющим полностью удалить опухоль у отдельных больных, в том числе в рандомизированных клинических исследованиях (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.1.2: Какие лечебные стратегии могут использоваться у больных ЗМП?

- Независимо от выбранной лечебной стратегии хирургическое лечение ЗМП может рассматриваться только как часть мультидисциплинарного подхода к ведению таких больных (А).
- Рекомендуется осуществлять хирургическое лечение ЗМП в специализированных центрах, где имеется опыт проведения операций такого типа и есть специалисты по легочной онкологии (А).

Вопрос 4.2: Какова роль химиотерапии?

Вопрос 4.2.1: Какова эффективность химиотерапии?

Показано, что комбинации цисплатина / пеметрекседа или цисплатина / ралтитрекседа в качестве химиотерапии «первого ряда» более эффективны, чем монотерапия химиотерапевтическими препаратами. Действенность химиотерапии «второго ряда» в случае неэффективности первоначальной с позиций выживаемости или качества жизни не была доказана ни в одном исследовании.

- Пациентов с хорошим общим состоянием рекомендуется включать в клинические исследования. Этот подход приемлем с этической точки зрения (А).

Вопрос 4.2.2: У каких пациентов более вероятен положительный результат химиотерапии?

Положительный результат химиотерапии более вероятен у больных старше 18 лет, находящихся в хорошем общем состоянии (0 или 1). Показания зависят от сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, почечных, легочных) и пожеланий пациента и его семьи.

- Показания к химиотерапии должны обсуждаться в каждом конкретном случае междисциплинарной группой экспертов (А).

Вопрос 4.2.3: Когда следует начинать химиотерапевтическое лечение и сколько продолжать?

Имеющиеся в литературе аргументы в пользу начала химиотерапии как можно раньше после постановки диагноза, косвенные и неубедительные.

- Тем не менее рекомендуется не откладывать назначение химиотерапевтических препаратов и не дожидаться появления функциональных симптомов (С).
- Рекомендуется прекращать химиотерапию в случаях прогрессирования заболевания, при токсических эффектах 3-4-й степени и достижении кумулятивных токсических доз (А), а также после 6 циклов у больных, ответивших на лечение или находящихся в стабильном состоянии (С).

Вопрос 4.2.4: Какие цитостатические препараты эффективны как средства «первого» и «второго» ряда?

- В качестве химиотерапии «первого ряда» рекомендуется сочетание цисплатина и антиметаболитов (пеметрексед или ралтитрексед) (А).
- При неэффективности химиотерапии «первого ряда», в том числе цисплатина, никакие химиотерапевтические препараты не могут рекомендоваться в качестве терапии «второго ряда». Пациентам, не получавшим лечение «первого ряда», в том числе цисплатин, рекомендуется химиотерапия на основе цисплатина (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.2.5: Какова роль биотерапии в лечении ЗМП?

- Роль иммуномодуляторов не изучена и, согласно рекомендациям, эти препараты не могут использоваться в лечении ЗМП вне клинических исследований (А). Не одобрено и внутривенное введение иммуномодуляторов вне рамок клинических исследований.
- На сегодняшний день отсутствуют целенаправленные методы биотерапии, эффективные при ЗМП. Рекомендуется продолжать исследования других препаратов или способов введения (В).

Вопрос 4.2.6: Каковы критерии эффективности этих лекарств?

- Согласно рекомендациям, первичным критерием эффективности химиотерапевтического лечения в клинических исследованиях является общая выживаемость (А).
- Для оценки эффективности и наблюдения за больным рекомендуется КТ легких (А). Если у пациента были плевральные сращения, рекомендуется выполнить КТ до начала химиотерапии, чтобы лучше оценить ответ на лечение (А).
- В клинических исследованиях рекомендуется использовать один из следующих методов оценки в зависимости от проявлений заболевания: метод ВОЗ для двухмерного измерения поражений, RECIST для одномерного измерения поражений и модифицированный метод RECIST для циркулярного поражения плевры (С).
- Роль ПЭТ или ПЭТ в сочетании с КТ в оценке эффективности химиотерапии требует уточнения; контрольная ПЭТ должна выполняться до начала любого химиотерапевтического лечения (С).

Сегодня не существует достоверных биологических маркеров, которые могли бы служить критериями эффективности противоопухолевого лечения при ЗМП.

- Таким образом, при оценке эффективности лечения не рекомендуется полагаться ни на один биологический маркер (А).
- Во время химиотерапевтического лечения рекомендуется мониторировать качество жизни и симптомы для оценки клинической эффективности (эффективность / переносимость) при заболеваниях с неблагоприятным прогнозом и при

которых четкое влияние лечения на выживаемость не отсутствует или очень мало (А). Не существует конкретных шкал оценки качества жизни, которые можно рекомендовать в каждом конкретном случае.

Вопрос 4.3: Какова роль лучевой терапии в лечении ЗМП?

Вопрос 4.3.1: Какова роль паллиативной лучевой терапии, направленной на уменьшение болевого синдрома?

- Паллиативная лучевая терапия, направленная на уменьшение боли, рекомендуется в случаях инфильтрации париетальной плевры ЗМП, сопровождающейся болевым синдромом, или при подкожных метастазах (В).

Вопрос 4.3.2: Какова роль лучевой терапии в профилактике распространения опухоли на париетальную плевру по дренажным каналам?

- Для профилактики подкожного метастазирования по дренажным каналам или по каналу торакоскопии рекомендуется облучение 3×7 Гр в течение 3 дней через 4 нед. после дренирования или торакоскопии с использованием электронов с энергией, адаптированной по глубине (А), и кожного болюса.
- Для снижения риска распространения опухоли по каналам после лечебно-диагностических процедур в случаях, когда плевральный выпот возникает у больного с профессиональным контактом с асбестом в анамнезе, рекомендуется по возможности избегать плевральных пункций. Предпочтительно сразу провести диагностическую торакоскопию. Отметки на коже места плевральной пункции или введения торакоскопа следует регулярно обновлять, чтобы проводить облучение в этих точках как можно раньше после подтверждения диагноза (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.3.3: Какова роль послеоперационной лучевой терапии?

- Данные в литературе по этому вопросу ограничены. Не рекомендуется проводить облучение больших полей после плеврэктомии или декорткации (С).
- Учитывая отсутствие рандомизированных исследований III фазы, рекомендуется проведение проспективных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и переносимость адьювантной лучевой терапии после ЭПП (минимальная доза 50 Гр) (С).

Методика послеоперационной лучевой терапии после ЭПП сложна, поэтому следует выполнять ее в специализированных центрах (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.3.4: Каково место интенсивно-модулированной лучевой терапии (ИМЛТ) при ЗМП после ЭПП?

Данное показание к ИМЛТ весьма интересно, но требует проведения сравнительных исследований.

- Не рекомендуется применять ИМЛТ после ЭПП при ЗМП вне клинических исследований (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.4: Показания к мультимодальному подходу к ЗМП

Вопрос 4.4.1: Каково место плеврэктомии или плеврэктомии с декорткацией (П / Д) при ЗМП?

В противоположность П / Д, которая не рекомендуется при ЗМП из-за онкологической ненадежности (см. вопрос 4.1), плеврэктомия применима на ранних стадиях ЗМП (IA). Тем не менее, в исследованиях не проводилось сравнение плеврэктомии с другими лечебными стратегиями. Этот метод хирургического лечения используется на тех стадиях заболевания, когда дальнейшее развитие заболевания при отсутствии лечения непредсказуемо и может быть длительным. Провести рандомизированные клинические исследования весьма сложно, так как это состояние встречается редко, что делает невозможным дать рекомендации по этому вопросу.

Аналогичным образом, на более развернутых стадиях заболевания ни в одном из исследований не сравнивали декорткацию с ЭПП и не оценивали роль адьювантной терапии. Таким образом, рекомендации не могут быть сделаны.

Вопрос 4.4.2: Каково место экстраплевральной пульмонэктомии (ЭПП)?

- Рекомендуется выполнять ЭПП в специализированных центрах, проводящих эти радикальные операции в рамках мультидисциплинарного подхода с использованием адьювантных (лучевая терапия) или неоадьювантных (химиотерапия) методов лечения (С).

Остается неясным, увеличивает ли это «радикальное» хирургическое вмешательство с высокой летальностью и заболеваемостью выживаемость больных ЗМП (в среднем от 17 до 23 мес.). ЭПП оправдана только у отдельной популяции больных (около 10 %), у которых неизвестна спонтанная выживаемость из-за отсутствия клинических исследований, сравнивавших радикальную хирургию с нехирургическими методами лечения.

Осуществимость мультидисциплинарного подхода (неоадьювантная химиотерапия по определенной схеме, цисплатин / пеметрексед после ЭПП и послеоперационной лучевой терапии) нуждается в подтверждении; в единственной публикации на эту тему сообщаются результаты пилотного исследования с участием 19 пациентов, еще несколько исследований ведутся в настоящее время. Необходимо рандомизировать больных для хирургического лечения (протокол MARS в Великобритании) либо лучевой (протокол SAKK в Швейцарии) и химиотерапии. Кроме критериев токсичности (заболеваемость и летальность), следует оценивать качество жизни.

- При отсутствии результатов исследований по применимости мультидисциплинарного подхода или рандомизированных исследований рекомендуется проводить этот вид хирургических операций только в рамках клинических испытаний (А).

Вопрос 5: Какие методы используются для контроля симптомов и качества жизни у больных ЗМП?

Вопрос 5.1: Борьба с болью

ЗМП сопровождается болью сначала за счет избыточной ноцицепции, а позже в ходе прогрессирования заболевания может появляться неврогенная (нейропатологическая) боль за счет инвазии опухоли в нервные структуры или как побочный эффект лечения.

Вопрос 5.1.1: Как оценивать боль при ЗМП?

Боль в грудной клетке — частый симптом ЗМП. По мере роста опухоли она становится все более интенсивной и рефрактерной к анальгетической терапии.

- У больных, способных к контакту, рекомендуется оценивать динамику боли при ЗМП с помощью визуальной аналоговой шкалы (А).
- У больных с нарушением сознания и болевым синдромом, обусловленным прогрессированием мезотелиомы, можно использовать поведенческую оценку, аналогичную шкале *Doloplus* (С).

Вопрос 5.1.2: Каковы общие принципы лечения ноцицептивной боли при ЗМП?

Всемирная организация здравоохранения и различные профессиональные медицинские ассоциации разработали клинические рекомендации по облегчению боли при раке. Боль, связанная с мезотелиомой:

- в целом должна лечиться, как любая другая раковая (В);
- может контролироваться примерно в 90 % случаев с помощью пероральных препаратов. Можно использовать нейрохирургические методы лечения, но решение об этом должна принимать только мультидисциплинарная группа врачей, имеющая опыт ведения больных с болью вообще и опыт применения этих методов в частности, и после тщательной оценки соотношения риска / пользы в каждом случае (В).

Вопрос 5.2: Борьба с одышкой

Одышка является частым симптомом у больных с ЗМП. В большинстве случаев одышка связана с плевральным выпотом, который обычно рецидивирует. Таким образом, контроль плеврального выпота является основным способом лечения одышки при ЗМП.

Вопрос 5.2.1: Оправданы ли повторные плевральные пункции с целью дренажа?

Повторные процедуры торакоцентеза повышают риск распространения опухоли по пункционному каналу, что может привести к подкожным метастазам.

- Не рекомендуется с лечебной целью выполнять повторные плевральные пункции при ЗМП во избежание повторных курсов профилактической лучевой терапии (рекомендация экспертов).

Вопрос 5.2.2: Каково место талькового плевродеза?

- Тальковый плевродез (распыление порошка талька при торакокопии) является методом выбора при рецидивирующих плевральных выпотах у больных с ЗМП (В).
- Эффективным способом плевродеза часто является введение взвеси талька. Однако рекомендуется применять эту методику только у больных с плохим общим состоянием или при небольшой ожидаемой продолжительности жизни (рекомендации экспертов).

Вопрос 5.2.3: Когда следует выполнять плевродез с тальком?

- Рекомендуется раннее осуществление плевродеза с тальком, если это не противоречит онкологической лечебной стратегии (рекомендации экспертов).

Вопрос 5.2.4: Имеют ли ценность другие местные методы борьбы с одышкой?

- При неэффективности талькового плевродеза и у больных с плохим общим состоянием либо с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни рекомендуется постановка постоянного катетера в плевральную полость (С).
- Не рекомендуется использовать плевро-перитонеальный шунт из-за высокого риска осложнений и низкой эффективности (С).

Вопрос 5.2.5: Эффективно ли регулярное противоопухолевое лечение для борьбы с одышкой?

- Выбор химиотерапии нацелен, по крайней мере, частично на облегчение одышки — в той степени, в какой этот метод может снижать выраженность респираторных симптомов.

Вопрос 5.2.6: Могут ли применяться другие способы облегчения одышки?

Не проводилось исследований, оценивавших эффективность кислородотерапии при ЗМП. Тем не менее в современной клинической практике длительная кислородотерапия может назначаться для улучшения самочувствия больного с гипоксемией.

- Поскольку было показано уменьшение одышки при использовании анальгетиков на основе морфина, рекомендуется их профилактическое назначение у больных с выраженным болевым синдромом и тяжелой одышкой (рекомендации экспертов).
- Из-за отсутствия доказательств не рекомендуется назначение ингаляционных или системных стероидов для уменьшения одышки (рекомендация экспертов).

- Рекомендуется регулярно корректировать эмоциональный и психологический компоненты одышки (рекомендация экспертов).

Вопрос 6: Медико-социальные аспекты ЗМП

Вопрос 6.1: Каковы медико-социальные подходы при ведении больных ЗМП?

Во Франции диагноз ЗМП дает пациентам право на одну или несколько медико-социальных льгот:

- признание заболевания профессиональным в случае профессионального контакта с асбестом;
- компенсация из национального компенсационного фонда для лиц, пострадавших от воздействия асбеста (FIVA), в дополнение или в качестве замены компенсации, выплачиваемой лицам с установленным профессиональным воздействием. В рамках этого фонда ЗМП расценивается как вероятный результат предшествующих воздействий асбеста;
- право раннего выхода на пенсию (после 50-летнего возраста).

Вопрос 6.2: Зачем нужен медико-социальный подход?

Медико-социальный подход необходим, поскольку диагноз ЗМП подразумевает как коллективные, так и индивидуальные последствия и обязанности.

Вопрос 6.3: Как реализуются медико-социальные меры?

Пациент должен сообщить социальным службам о профессиональном заболевании, подтвержденным медицинским сертификатом.

Для ЗМП важно, чтобы иммуногистохимическое исследование биоптатов плевры проводилось до вынесения решения о связи заболевания с профессией. В повседневной практике при любых сомнениях в диагнозе рекомендуется повторно анализировать данные и оценивать гистологические препараты группой экспертов-патологов.

Вопрос 6.4: Какова роль пульмонологов в медико-социальном подходе к ведению больных с ЗМП?

- При вероятном или подтвержденном влиянии асбеста, установленном посредством анкетирования, пациент должен получить медицинский сертификат с указанием заболевания и его возможной связи с уже произошедшим воздействием (А).

- Запрос о компенсации фондом FIVA во Франции должен направляться для всех пациентов (или их законных представителей) вне зависимости от того, подтверждено ли воздействие асбеста и каков его источник.

Литература

1. Robinson B.W., Musk A.W., Lake R.A. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
2. Chang K.C., Leung C.C. Malignant mesothelioma: a minor issue about gender ratio and a major issue about regulatory policy. *Respir. Med.* 2006; 100: 1123–1124.
3. Ordonez N.G. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 1031–1051.
4. Pass H.I., Vogelzang N., Hahn S., Carbone M. Malignant pleural mesothelioma. *Curr. Probl. Cancer.* 2004; 28: 93–174.
5. West S.D., Foord T., Davies R.J. Needle-track metastases and prophylactic radiotherapy for mesothelioma. *Respir. Med.* 2006; 100: 1037–1040.
6. Societe de Pneumologie de Langue Francaise. The French language Society of Pneumology guidelines on the pleural mesothelioma. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23 (suppl. 3): 6S80–6S92. (Copyright SPLF, Paris 2006, all rights reserved).
7. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: WHO, IARC Press; 2004.
8. 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.
9. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. 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.
10. Bottomley A., Gaafar R., Manegold C. et al. EORTC Lung-Cancer Group; National Cancer Institute, Canada. Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1435–1442.
11. O'Brien M.E., Watkins D., Ryan C., Priest K., Corbishley C., Norton A., 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.

Поступила 13.09.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.25-006.32.04