

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-72-88

Цитирование: Волков Н.М., Барболина Т.Д., Борисова Т.Н., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Левченко Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению мезотелиомы плевры, брюшины и других локализаций. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 72–88.

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Коллектив авторов: Волков Н.М., Барболина Т.Д., Борисова Т.Н., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Левченко Е.В., Пикин О.В.

Ключевые слова: мезотелиома, канцерогенные факторы, факторы прогноза, химиотерапия, иммунотерапия, комбинированное лечение, опухолевые плевриты, тримодальная терапия, асцит, плеврит

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. Определение

Мезотелиома — злокачественная агрессивно растущая опухоль, которая возникает при трансформации мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма, и характеризуется поражением плевры (около 80–90% случаев), брюшины (15–20% случаев), перикарда и оболочек яичка (около 1–2% случаев).

Заболеваемость мезотелиомой плевры (МП) значительно варьирует от 8 случаев на 100 000 населения в Англии до 3,1 случаев — в Австралии и 1 случая — в США, Испании, Польше. Частота МП увеличивается в последние годы в России, странах Западной Европы, Китае, Индии. Пик заболеваемости ожидается к 2025 г. Роста заболеваемости мезотелиомой брюшины (МБ) нет. МП чаще встречается у мужчин в соотношении 6:1, тогда как МБ чаще встречается у женщин в соотношении 2:1. В России вопросу эпидемиологии мезотелиом не уделяется должного внимания. Статистических данных по заболеваемости и смертности нет.

В этиологии МП основное значение (80% случаев) имеет контакт с асбестом, применяемым в строительной практике. Проследить связь между развитием болезни и контактом с асбестом подчас очень трудно, так как латентный период до клинической манифестации заболевания может достигать 40 лет. По мнению некоторых авторов роль контакта с асбестом прослеживается не более чем в 50% случаев МБ. Кроме асбеста в развитии МП также имеют значение другие химические канцерогены (силикаты, бериллий, жидкий парафин), ионизирующее излучение (описаны случаи развития мезотелиомы через 20–30 лет после ЛТ лимфогранулематоза). Имеет значение генетическая предрасположенность (мутации BRCA1-ассоциированного белка BAP-1), вирус SV-40, гены которого экспрессируются у 60% больных МП. Для мезотелиом других локализаций наличие таких причинно-следственных связей не доказано.

1.2. Кодирование по МКБ-10

Мезотелиома (C45):

- C45.0 Мезотелиома плевры
- C45.1 Мезотелиома брюшины
- C45.2 Мезотелиома перикарда
- C45.7 Мезотелиома других локализаций
- C45.9 Мезотелиома неуточненная

1.3. Классификация

Гистологическая классификация мезотелиомы (МКБ-О), 5-е изд.

Доброкачественные и преинвазивные опухоли

- 9054/0 Аденоматоидная опухоль
- 9052/1 Высокодифференцированная сосочковая мезотелиальная опухоль
- 9050/2 Мезотелиома *in situ*.

Мезотелиома

- 9050/3 Локализованная мезотелиома
- 9050/3 Диффузная мезотелиома, без дополнительного уточнения
- 9051/3 Саркоматоидная мезотелиома
- 9052/3 Эпителиоидная мезотелиома
- 9053/3 Мезотелиома, бифазная

1.4. Определение стадии

Для стадирования МП используется классификация, предложенная Международной группой по изучению мезотелиомы (IMIG) (AJCC, 8 издание, 2017 г.). Стадирование по TNM применимо только к МП (табл. 1 и 2). Несмотря на то, что выпот в плевральной полости при МП встречается у 40–70% больных, при стадировании наличие его не учитывается.

Таблица 1. Определение категорий TNM при мезотелиоме плевры.

Первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ограничена париетальной плеврой на стороне поражения в сочетании или без вовлечения висцеральной, медиастинальной, диафрагмальной плевры
T2	Опухоль прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none"> • инвазия в диафрагмальные мышцы; • инвазия в подлежащую паренхиму легкого

T3	Опухоль локально распространенная, но потенциально резектабельна, прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none"> • инвазия во внутригрудную фасцию; • инвазия в жировую клетчатку средостения; • единственный опухолевый узел, прорастающий в мягкие ткани грудной клетки; • не трансмуральное поражение перикарда
T4	Местно-распространенный, но технически не резектабельный процесс. Опухоль прорастает все поверхности париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none"> • диффузная или многоочаговая инвазия в мягкие ткани грудной клетки ± поражение ребер; • прорастание через диафрагму в брюшину; • прорастание в любой орган (органы) средостения; • непосредственное распространение на плевру противоположной стороны; • прорастание в позвоночник; • распространение на внутреннюю поверхность перикарда; • выпот в перикарде с положительной цитологией; • прорастание в миокард; • поражение плечевого сплетения
Регионарные лимфатические узлы^{1,2}	
Nx	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения, медиастинальных лимфатических узлах, включая внутренние маммарные, перидиафрагмальные, перикардиальной клетчатки и интеркостальные на стороне поражения
N2	Метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения или противоположной стороне, контралатеральных медиастинальных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы (печень, паренхима легких, кости, головной мозг)

¹ Для МБ регионарными являются забрюшинные лимфатические узлы.

² Для мезотелиомы оболочек яичка регионарными являются паховые и подвздошные лимфатические узлы.

Таблица 2. Группировка мезотелиомы плевры по стадиям.

Стадия	T	N	M
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2–3	N0	M0
II	T1–2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1–3	N2	M0
	T4	N _{любая}	M0
IV	T _{любая}	N _{любая}	M1

Для определения распространенности поражения брюшины при МБ и определения возможности хирургического лечения используют шкалу расчета индекса канцероматоза (PCI — Peritoneal Cancer Index), предложенную Sugarbaker PH в 1999 г.

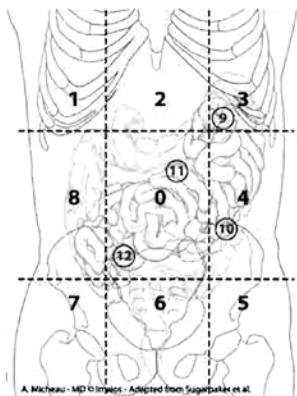


Рисунок 1. Схема условного деления брюшной полости на области для подсчета индекса перитонеального карциноматоза.

Таблица 3. Таблица расчета индекса перитонеального карциноматоза с описанием анатомических структур по областям брюшной полости.

Зона	Анатомические структуры	Балл
0 — центр	Большой сальник, поперечная ободочная кишки	
1 — правый купол диафрагмы	Правая поддиафрагмальная область	
2 — эпигастрий	Левая доля печени, малый сальник, серповидная связка	
3 — левый купол диафрагмы	Левая поддиафрагмальная область, селезенка, хвост поджелудочной железы, передняя и задняя поверхности желудка	
4 — левый латеральный канал	Левый латеральный канал, нисходящая ободочная кишка	
5 — левая подвздошная область	Стенка таза латерально от сигмовидной кишки, сигмовидная кишка	
6 — малый таз	Яичники, маточные трубы, матка у женщин; предстательная железа и семенные пузырьки у мужчин, мочевой пузырь, Дугласов карман, ректосигмоидный отдел толстой кишки	
7 — правая подвздошная область	Правая боковая стенка таза, слепая кишка, червеобразный отросток	
8 — правый латеральный канал	Правый латеральный канал, восходящая ободочная кишка	
9 — проксимальная часть тощей кишки	Проксимальная часть тощей кишки и ее брыжейка	
10 — дистальная часть тощей кишки	Дистальная часть тощей кишки и ее брыжейка	

Зона	Анатомические структуры	Балл
11 — проксимальная часть подвздошной кишки	Проксимальная часть подвздошной кишки и ее брыжейка	
12 — дистальная часть тощей кишки	Дистальная часть тощей кишки и ее брыжейка	
PCI		

Для подсчета значения этого показателя брюшная полость условно разделяется на 9 областей, как показано на рис. 1, а также выделяются 4 отдела тонкой кишки (всего 13 отделов). Для каждой области оцениваются опухолевые поражения и присваивается индекс, который для удобства вносится в таблицу (табл. 3): 0 — нет элементов опухоли, 1 — образования до 5 мм, 2 — образования до 25 мм, 3 — образования более 25 мм или сливные. Индекс перитонеального карциноматоза представляет собой сумму значений, присвоенных каждому из отделов брюшной полости. Однако данная шкала носит условный характер и формально не может в настоящее время использоваться для стадирования МБ, но применяется для определения прогноза.

2. ДИАГНОСТИКА

Скрининговых программ для выявления мезотелиомы нет. Диагностика МП сложна в плане дифференциального диагноза с метастазами по плевре других злокачественных опухолей (рака молочной железы, легкого, почки, толстой кишки, яичников) и поражением плевры синовиальной саркомой. МБ дифференцируют с канцероматозом брюшины при раке яичников, раке желудка; мезотелиому оболочек яичка — с доброкачественным гидроцеле или герминогенными опухолями. Мезотелиома перикарда схожа по клинической картине с хронической сердечной недостаточностью.

Торакоскопия или лапароскопия обязательны в диагностическом алгоритме, т. к. помогают визуально оценить степень диссеминации, операбельность и выполнить биопсию с ИГХ исследованием для точного определения гистологического типа опухоли. Мезотелиальные клетки отличаются от фибробластических и эпителиальных только при электронной микроскопии и иммунофенотипировании. ИГХ исследование выполняется в позитивном и в негативном окрашивании. Характерно наличие кальретинина, виментина, мезотелина и антигена WT-1. Не рекомендуется устанавливать диагноз только на основании цитологического исследования, так как при этом методе точный диагноз устанавливается только в 26% случаев.

Первичное обследование должно проводиться до начала лечения для определения распространенности болезни, стадирования и определения тактики лечения. План обследования больных мезотелиомой:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- общий анализ крови (Hb, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ);

- коагулограмма;
- АФП, β -ХГЧ и ЛДГ — при поражении оболочек яичка;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием;
- УЗИ шейно-надключичных, подключичных лимфатических узлов, паховых лимфатических узлов — при мезотелиоме оболочек яичка, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки (лишь для определения уровня гидроторакса); диагноз МП не может быть установлен по обычной рентгенограмме;
- радиоизотопное исследование скелета (при подозрении на поражение костей);
- КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением (при наличии неврологических симптомов или при ранней стадии для исключения поражения). МРТ является методом уточняющей диагностики при оценке местного распространения опухоли. КТ и МРТ играют важную роль в оценке распространенности опухоли. При неинвазивной стадии очень трудно дифференцировать T1 и T2;
- УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей (при гиперкоагуляции);
- ЭКГ и ЭхоКГ при поражении перикарда;
- торакоскопическая биопсия плевры или перикарда/лапароскопическая биопсия брюшины, биопсия паховых лимфатических узлов при мезотелиоме оболочек яичка;
- ИГХ и/или ИЦХ исследование;
- ПЭТ-КТ с ФДГ с целью первичного стадирования не рекомендуется, но является дополнительным методом в диагностике поражения плевры, может использоваться в качестве контроля эффективности лечения, перед планированием ЛТ;
- молекулярное или ИГХ исследование dMMR и MSI (выявляется в 1–2% случаев) только при МБ;
- ИГХ исследование PD-L1 в опухоли (в случае, если планируется назначение иммунотерапии).

Гистологические подтипы мезотелиомы включают в себя 3 формы: эпителиоидную, бифазную и саркоматоидную. Наиболее часто встречается эпителиоидная (50–70% случаев), реже — бифазная (20–25% случаев) и саркоматоидная (7–20% случаев) формы. У больных с эпителиоидной формой отмечаются лучшие отдаленные результаты лечения, чем у пациентов с бифазной и саркоматоидной формами.

3. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

К числу прогностических факторов при МП относят возраст, пол, стадию заболевания, гистологический тип опухоли, ответ на лечение, общесоматический статус по шкале ECOG, потерю веса, исходный уровень Hb и лейкоцитов (табл. 4). Экспрессия PD-L1 — прогностический фактор для МП. Отсутствие экспрессии PD-L1 ассоциируется с увеличением выживаемости. При МБ важное прогностическое значение имеют индекс перитонеального карциноматоза и полнота циторедукции, которая определяется размером остаточных очагов опухоли: 0 — нет очагов, 1 — до 2,5 мм, 2 — от 2,5 мм до 25 мм, 3 — более 25 мм.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. I–IIIА стадии

4.1.1. Хирургическое лечение

Хирургический метод лечения предпочтителен для ранних стадий. Объем операции при МП:

- экстраплевральная пневмонэктомия;
- плеврэктомия или декорткация;
- плевродез как метод лечения рецидивирующего плеврита.

Операции должны проводиться в многопрофильном лечебном учреждении опытным хирургом.

Требования, предъявляемые к пациентам до операции:

- удовлетворительное общее состояние;
- сохранная легочно-сердечная функция;
- эпителиоидный тип опухоли;
- N0–1.

Целесообразность хирургического вмешательства при саркоматоидном гистологическом варианте опухоли и поражении лимфатических узлов N2 спорна.

Плеврэктомия или декорткация в сравнении с экстраплевральная декорткацией сопровождается лучшими показателями послеоперационной летальности (0–4% против 5–7% соответственно). Метаанализ, в который включены 2903 оперированных пациентов с МП, подтвердил лучшие непосредственные результаты плевральной декорткации в сравнении с экстраплевральной декорткацией; отсутствие статистически значимых различий в 2-летней выживаемости авторы объяснили гетерогенностью групп. Следует иметь ввиду, что не всем пациентам с МП возможно выполнение плевральной декорткации из-за наличия массивной инвазии опухоли в паренхиму легкого или буллезной эмфиземы, при которых удаление висцеральной плевры сопряжено с массивным воздухоистечением.

Есть данные об эффективности адьювантных интраоперационных методов лечения, включая гипертермическую интраоперационную ХТ (ГИОХ), экспозицию в течение 15 мин. подогретого до 40–41°C раствора бетадина (повидон-йод) и ФДТ, нацеленных на микрометастазы и направленных на улучшение местного контроля. Решение о таких дополнительных методах воздействия принимается на междисциплинарном консилиуме.

Париетальная плеврэктомия или плевродез показаны для купирования рецидивирующего плеврита. Плеврэктомия не увеличивает выживаемость по сравнению с экстраплевральной декорткацией, но сокращает частоту рецидивов накопления плевральной жидкости лучше, чем плевродез тальком. При перикардите со значительным объемом жидкости (при ЭхоКГ в фазе диастолы расхождение листков перикарда > 20 мм) рекомендуется перикардиоцентез.

При МБ существует три основных типа химиотерапевтического внутрибрюшинного воздействия — это HIPEC, EPEC и NIPEC, которые направлены на усиление адьювантного лечения и увеличение безрецидивной и общей выживаемости.

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) — интраперитонеальная гипертермическая ХТ, которая проводится интраоперационно.

EPIC (Early postoperative intraperitoneal) — ранняя послеоперационная внутрибрюшинная ХТ, которая может проводиться сразу, в 1–5-е сутки после циторедуктивной операции.

NIPEC (Normothermic intraperitoneal chemotherapy) — нормотермическая внутрибрюшинная ХТ, которая проводится через 4–6 недель после операции.

Для лечения МБ рекомендуется комбинированный подход: циторедуктивная операция + HIPEC. На сегодняшний день нет общепринятой стандартизированной методики HIPEC. В качестве химиотерапевтических препаратов для нее могут использоваться в монорежиме цисплатин или карбоплатин, комбинации доксорубицина с цисплатином. Рекомендуемые режимы представлены в табл. 5. Доза и концентрация препарата рассчитываются в мг/м² и мг/л диализного раствора. Температура нагревания также различается — от 31 до 44 °С. Длительность перфузии составляет от 30 мин. до 2 ч. Это дает большой диапазон данных по медиане продолжительности жизни после использования HIPEC (от 30 до 92 мес.) и показателям 5-летней ОВ (от 41 до 67%).

Таблица 5. Режимы интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии, рекомендуемые при мезотелиоме брюшины.

Схема лечения	Длительность перфузии
Предпочтительные	
Цисплатин 43 мг на 1 литр перфузата + доксорубицин 15,25 мг на 1 литр перфузата	90 мин.
Цисплатин 50 мг/м ² + доксорубицин 15 мг/м ²	90 мин.
Альтернативные	
Цисплатин 100–240 мг/м ²	90–110 мин.
Карбоплатин 600–800 мг/м ²	90 мин.

Наиболее распространены режимы HIPEC, разработанные Shugabaker и Миланским национальным противораковым институтом.

Режим Shugabaker:

- цисплатин добавляют к 2 литрам 1.5% раствора декстрозы для перитонеального диализа;
- доксорубицин добавляют в те же 2 литра 1.5% раствора декстрозы для перитонеального диализа;
- доза цисплатина 50 мг/м² и доксорубицина 15 мг/м² на процедуру HIPEC длительностью 90 мин.

Одновременно проводится внутривенное введение ифосфамида и месны:

- ифосфамид в дозе 1300 мг/м² в 1 литре физиологического раствора вводят внутривенно капельно в течение 90 мин. одновременно с интраперитонеальной перфузией.
- месна 260 мг/м² в 100 мл физиологического раствора внутривенно болюсно за 15 мин. до и через 4 и 8 часов после инфузии ифосфамида.

Режим Миланского национального противоракового института:

- цисплатин 43 мг на 1 литр перфузата + доксорубицин 15,25 мг на 1 литр перфузата;
- раствор готовят в объеме 4–6 литров в зависимости от объема полости брюшины;
- процедура проводится в течение 90 минут.

При невозможности выполнения НИПЕС проводится отсроченная НИПЕС.

Лишь в одном нерандомизированном исследовании с участием 29 пациентов была использована наиболее «агрессивная» терапия в виде циторедуктивной операции + НИПЕС, затем — ЕРИС, а затем — длительное НИПЕС паклитакселом или пеметрекседом с в/в введением цисплатина. Такое лечение помогло увеличить 5-летнюю ОВ по сравнению с НИПЕС или НИПЕС и ЕРИС до 75% ($p = 0,0374$), но подобная тактика сопряжена с большим риском развития осложнений и не может быть предложена в качестве стандарта для пациентов с МБ.

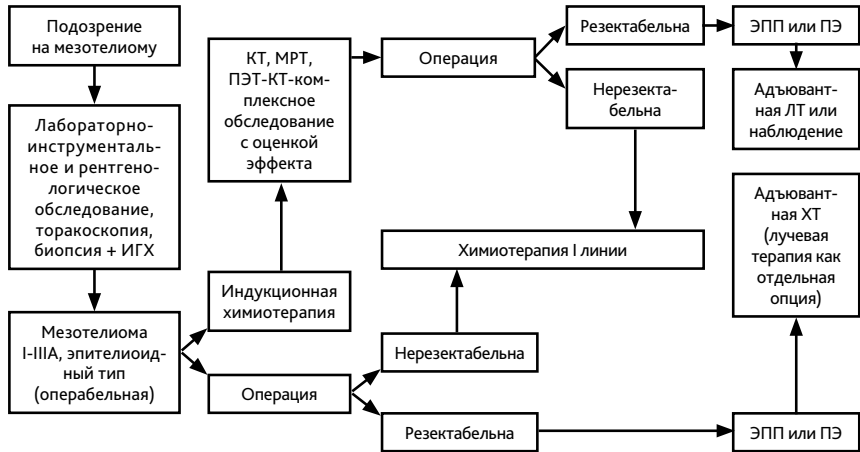
При мезотелиоме оболочек яичка оптимальным объемом операции считается ОФЭ в сочетании или без паховой лимфодиссекции. Локальная резекция стенки оболочки яичка связана с локальной частотой рецидивов 36%, и для местного контроля часто требуется гемискротэктомия, тогда как местный рецидив после орхидэктомии отмечается у 10,5–11,5% пациентов. Поскольку в большинстве случаев злокачественная мезотелиома диагностируется интраоперационно или в результате патоморфологического исследования удаленных образцов, в случае первоначально выполненной гемискротэктомии на втором этапе объем оперативного вмешательства расширяют до радикального. Вопрос о необходимости пахово-подвздошной лимфодиссекции остается дискутабельным.

4.1.2. Комбинированное лечение

Хирургическое лечение может рассматриваться при эпителиоидной МП как компонент тримодальной терапии. Так как при МП операция R0 сомнительна, настоятельно рекомендуется проводить комбинированную терапию с ХТ в режимах, рекомендованных для I линии ХТ, и/или ЛТ. В неоадьювантном режиме не применяются комбинации с включением бевацизумаба и иммунотерапия.

При МБ возможно применение так называемой двунаправленной адьювантной ХТ по решению мультидисциплинарной комиссии. Пеметрексед в дозе 500 мг/м² растворяется в 1 литре раствора для перитонеального диализа и вводится внутривенно через перитонеальный порт, цисплатин в дозе 50 мг/м² вводится внутривенно капельно в 1-й день каждого цикла. Циклы проводят каждые 3 недели до 6 циклов.

Показания к трехкомпонентному лечению определяются индивидуально, исходя из общего состояния пациента, распространенности процесса, ожидаемой эффективности ХТ, технических и кадровых возможностей стационара. С учетом данных рандомизированного исследования MARS (2011 г.) оптимальным объемом хирургического этапа при комбинированном лечении считается декортикация плевры. Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий МП представлен на рис. 2.



Сокращения: ЭПП — экстраплевральная пневмонэктомия, ПЭ — плеврэктомия.

Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения локализованной мезотелиомы плевры.

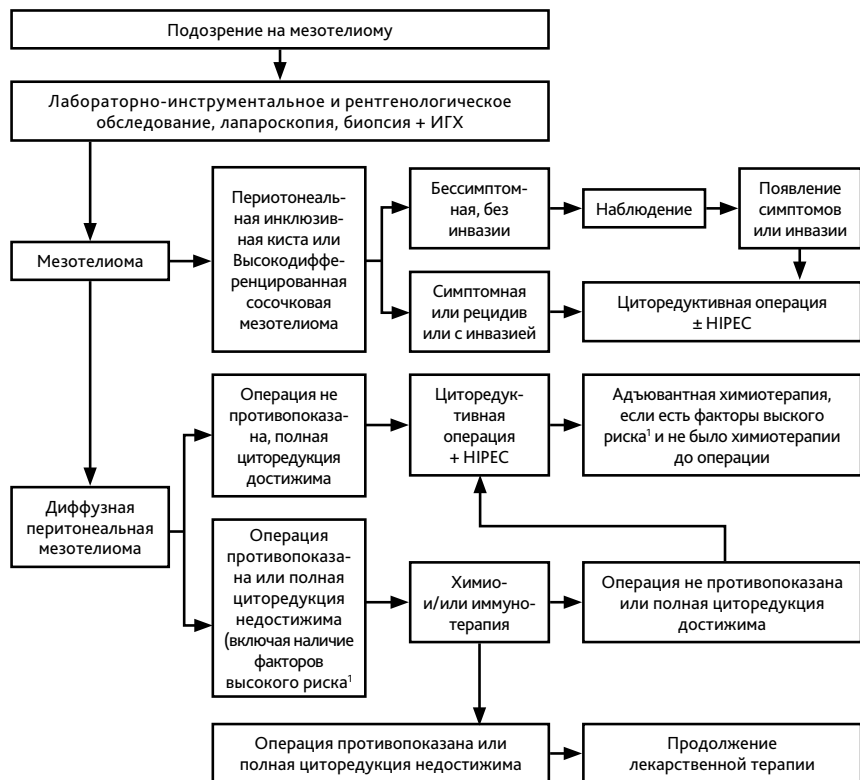
Алгоритм лечения мезотелиомы брюшины представлен на рис. 3.

Адювантная химиотерапия показана:

- после экстраплевральной пневмонэктомии и плеврэктомии при МП;
- после циторедуктивной перитонэктомии при МБ.
- после циторедуктивной перитонэктомии и HIPEC или NIPEC при МБ при наличии одного из неблагоприятных прогностических факторов (индекс полноты циторедукции > 1, саркоматоидный или бифазный гистотип, поражение лимфатических узлов, Ki67 > 9%, индекс перитонеального карциноматоза > 17, поражение двух полостей).

Оптимальным сроком начала адъювантной терапии считается 6–8 недель после операции.

После ОФЭ при мезотелиоме оболочек яичка и после перикардэктомии при мезотелиоме перикарда вопрос об адъювантной ХТ решается индивидуально.



¹ Индекс полноты редукции > 1, саркоматоидный или бифазный гистотип, поражение лимфатических узлов, К1б7 > 9 %, индекс перитонеального карциноматоза > 17, поражение двух полостей.

Рисунок 3. Алгоритм диагностики и лечения мезотелиомы брюшины.

4.2. IIIB–IV стадия

4.2.1. Химиотерапия

При невозможности выполнения оперативного вмешательства при ранней стадии, бифазном или саркоматоидном подтипе, а также при распространенном опухолевом процессе применяется ХТ, таргетная терапия и иммунотерапия.

Выделяют два основных режима ХТ первой линии — это платиносодержащие режимы в комбинации с пеметрекседом или гемцитабином; таргетная антиангиогенная терапия представлена пеметрексед-содержащим режимом в сочетании с бевацизумабом; в качестве двойной иммунной блокады контрольных точек используются ниволумаб и ипилимумаб. Кроме того недавно показано преимущество химио-иммунотерапии по сравнению с ХТ.

По данным исследования CheckMate 743, комбинация ипелилумаба и ниволумаба у ранее не получавших лечения пациентов с неоперабельной МП показала преимущество по сравнению с ХТ пеметрекседом и препаратами платины по показателю продолжительности жизни (медиана продолжительности жизни 18,1 мес. против 14,1 мес.). При этом различий в медиане безрецидивного периода и в частоте объективных ответов отмечено не было. В течение первых 7 месяцев иммунотерапия уступала по ВБП, однако, после 3 лет наблюдения в группе иммунотерапии у 14% больных не наблюдалось прогрессирование против 1% в группе ХТ.

При эпителиоидном типе опухоли медиана продолжительности жизни при иммунотерапии составила 18,7 мес. против 16,5 мес. в группе ХТ. Не получено статистически значимой разницы между двумя лечебными подходами при PD-L1-негативном варианте (медиана продолжительности жизни при иммунотерапии составила 17,3 мес. против 16,5 мес. при ХТ). Эти пациенты не получили явного преимущества от комбинированной иммунотерапии, и, таким образом, ХТ пеметрекседом с препаратами платины, возможно, с добавлением бевацизумаба, пока остается разумным вариантом первой линии лечения у этой категории больных.

Согласно недавно опубликованным результатам исследования IND. 227, добавление пембролизумаба к ХТ комбинацией циплатина и пеметрекседа в качестве первой линии лечения больных МП позволило увеличить медиану продолжительности жизни с 16,1 мес. до 17,3 мес. Кроме того химио-иммунотерапия показала преимущество в частоте объективных ответов (63% против 40%). Наибольшее преимущество от добавления пембролизумаба наблюдалось у пациентов с саркоматоидной мезотелиомой.

Стандартов второй и последующих линий лечения нет. В качестве режима второй линии должны быть в первую очередь использованы комбинации из вариантов первой линии, которые ранее не применялись.

Основные и альтернативные режимы лекарственного лечения представлены в табл. 6.

Таблица 6. Режимы лекарственного лечения, рекомендуемые при мезотелиоме.

Схема лечения	Режим
Первая линия	
PP	Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования
PC	Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования
PP + бевацизумаб	Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования, далее — бевацизумаб до прогрессирования или непереносимой токсичности
PC + бевацизумаб	Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования, далее — бевацизумаб до прогрессирования или непереносимой токсичности

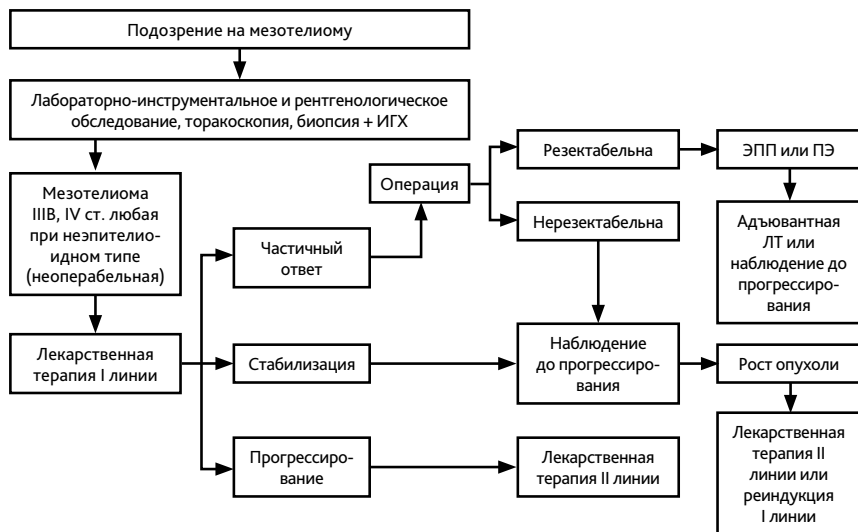
Схема лечения	Режим
GP	Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования
GS	Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования
Ниволумаб + ипилимуаб	Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в 1 раз в 14 дней или 360 мг в/в каждые 3 недели + ипилимуаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 недель не более 2 лет
PP + пембролизумаб	Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования, далее — пембролизумаб до прогрессирования или непереносимой токсичности
PS + пембролизумаб	Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования, далее — пембролизумаб до прогрессирования или непереносимой токсичности
Вторая и последующие линии (или первая линия при противопоказаниях к препаратам платины и комбинированной ХТ)	
Гемцитабин	750–1200 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 28 дней
Винорелбин	20 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 28 дней
Винорелбин	25–30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждый 21 день
Пеметрексед	500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день
AP	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день
Пембролизумаб	200 мг в/в 1 раз в 3 недели или 400 мг в/в 1 раз в 6 недель
Ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 14 дней не более 2 лет
Ниволумаб + ипилимуаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней или 360 мг в/в каждые 3 недели + ипилимуаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 недель не более 2 лет

Добавление бевацизумаба к ХТ пеметрекседом помогает получить максимально возможную эффективность и увеличить продолжительность жизни (медиана времени без прогрессирования составила 9,2 против 7,3 мес., медиана продолжительности жизни — 18,8 против 16,1 мес.). Добавление бевацизумаба к режиму GP не улучшило эффективность лечения у больных МП по данным Kindler et al в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании фазы II (частота объективных эффектов составила 24,5% против 21,8%, медиана продолжительности жизни — 15,6 против 14,7 мес.).

В качестве второй-третьей линии лечения возможна иммунотерапия пембролизумабом при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, которая позволяет достичь частоту объективных ответов 22% случаев, а контроль роста опухоли — у 76% пациентов, но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость. Медиана продолжительности жизни при использовании пембролизумаба достигает 18 мес. при МП. Пембролизумаб зарегистрирован также в РФ для лечения солидных опухолей при наличии MSI-H, а при МБ этот маркер встречается в 1–2% случаев. Эффективность пембролизумаба при мезотелиоме перикарда и оболочек яичка не изучалась.

В качестве второй-третьей линий лечения возможно также использование иммунотерапии ниволумабом в сочетании или без ипилиумаба, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Рекомендуется проведение 6 курсов ХТ с последующим динамическим наблюдением (или поддерживающей терапией бевацизумабом, если он применялся в комбинации) или 2 года лечения в случае иммунотерапии. Смена режима терапии должна проводиться только при доказанном прогрессировании заболевания или в случае непереносимости лекарственного лечения. В случае прогрессирования болезни в течение ≥ 6 мес. от последнего курса ХТ желательна реиндукция режима первой линии лечения. При раннем прогрессировании на фоне лечения или в ближайшие 6 мес. после завершения ХТ рекомендуется переход на вторую линию. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной МП представлен на рис. 3.



Сокращения: ЭПП — экстраплевральная пневмонэктомия, ПЭ — плеврэктомия.

Рисунок 4. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры.

4.2.2. Плевроцентез или лапароцентез и плевродез как методы лечения рецидивирующего гидроторакса и накопления асцита

Для МП характерно развитие гидроторакса, который ухудшает качество жизни пациента и создает угрозу жизни. Эвакуация жидкости из плевральной полости проводится с помощью пункции — плевроцентеза, который представляет собой исключительно симптоматический метод лечения.

Показаниями для плевроцентеза являются:

- наличие жидкости в плевральной полости с уровнем выше 2–3 ребра при счете спереди;
- симптомы легочно-сердечной недостаточности: выраженная одышка в покое, приглушенный ритм сердца, распирающая боль в грудной клетке и т. д.

При отсутствии клинических симптомов выполнение плевростенноза не показано.

У 70% больных отмечается повторное накопление жидкости. Показанием к проведению плевростенноза является постоянное накопление жидкости, требующее повторных плевральных пункций с частотой 3 раза в месяц. Применение плевросклерозирующих средств приводит к облитерации плевральной полости за счет асептического воспаления плевральных листков, их склеивания и последующего сращения париетальной и висцеральной плевры с прекращением продукции плеврального выпота.

Наиболее эффективным склерозирующим агентом признан тальк. Введение его через плевральный катетер в виде суспензии (4–5 г стерильного талька + 20 мл 0,5% раствора лидокаина) эффективно у 90% больных. Возможна также инфузия порошка талька при торакокопии. Препараты, рекомендуемые для проведения плевростенноза, представлены в табл. 7.

Таблица 7. Препараты, рекомендуемые для проведения плевростенноза или интраплевральной ХТ.

Препараты	Доза, рекомендуемая на одно введение ¹
Тальк	2–5 г
Блеомицин	15–30 мг
Цисплатин	50 мг

¹ Выбор дозы зависит от массы тела пациента. Введение лекарственных средств интраплеврально рекомендуется осуществлять не чаще 1 раза в неделю, не более 3 введений в общей сложности.

Осложнения интраплеврального введения лекарственных средств:

- болевой синдром;
- усиление одышки;
- гипертермия;
- ателектаз легкого;
- миелосупрессия;
- пневмония;
- эмпиема плевры;
- легочная и сердечно-легочная недостаточность.

Показанием к лапаростеннозу является значительное скопление асцитической жидкости в брюшной полости с формированием так называемого напряженного асцита. Лапаростенноз противопоказан при:

- нарушениях свертываемости крови ввиду риска кровотечения;
- тяжелой спаечной болезни брюшной полости;
- метеоризме;

- вентральной грыже после предыдущих оперативных вмешательств;
- риске травмы кишечника, крупной опухоли.

Не рекомендуется проводить лапаросцентез близко к области мочевого пузыря, пальпируемому опухолевому образованию. Наличие спаек — относительное противопоказание, но сама по себе спаечная болезнь предполагает высокий риск повреждения сосудов и органов брюшной полости, поэтому показания к лапаросцентезу в этом случае оцениваются индивидуально.

4.2.3. Лучевая терапия

ЛТ как самостоятельный метод лечения не используется. При проведении адъювантной ЛТ поле облучения обязательно включает париетальную плевру при декорткации легкого, границы хирургических клипс после экстраплевральной пневмонэктомии и участки с возможными остаточными проявлениями. ЛТ лимфатических узлов средостения и надключичных зон не рекомендуется. Послеоперационная ЛТ возможна у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1), с сохраненной легочной функцией, при которой пациент не нуждается в кислородотерапии, без признаков почечной недостаточности, при отсутствии отдаленных метастазов. ЛТ проводится квалифицированными специалистами в специализированных центрах с применением методик IMRT, VMAT, TomoTherapy, которые исключают большую часть легкого из облучения. Рекомендуемые дозы ЛТ указаны в табл. 8.

Таблица 8. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при мезотелиоме плевры.

Назначение	СОД	РД	Длительность лечения
После операции			
После ЭПП	50–60 Гр	1,8–2 Гр	6–7 нед.
После ПЭ	45–54 Гр	1,8–2 Гр	5–6 нед.
После циторедуктивных (R2) резекций	50–54 Гр	1,8–2 Гр	5–6 нед.
Паллиативная			
С обезболивающей целью на грудную клетку	20–40 Гр	3–4 Гр	1–2 нед.
На область асимптомного рецидива	30–40 Гр	3–4 Гр	2 нед.
Метастазы в головном мозге или костях	Возможны варианты		

Сокращения: ЭПП — экстраплевральная пневмонэктомия, ПЭ — плеврэктомия.

При МБ ЛТ имеет ограниченные возможности. Данных об эффективности ЛТ при мезотелиоме перикарда или оболочек яичка нет.

НАБЛЮДЕНИЕ

После операции динамическое наблюдение проводится каждые 3 мес. в течение первого года, причем первое обследование рекомендуется выполнить перед началом адъювантного лечения, если оно запланировано, далее — 1 раз в 6 мес. до 5 лет и ежегодно до 10 лет. Обязательными диагностическими процедурами являются КТ грудной клетки и брюшной полости (и малого таза для МБ) с контрастированием, в зависимости от того, где локализовалась первичная опухоль, УЗИ шейно-надключичных, подключичных, паховых лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.