

Санкт-Петербургский
государственный
университет,
Городская
многопрофильная
больница №2

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ

П.К. Яблонский, А.С. Петров

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) – относительно редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из мультипотентных мезотелиальных клеток и характеризующаяся поражением всех частей париетальной, а затем и висцеральной плевры

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) – относительно редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из мультипотентных мезотелиальных клеток и характеризующаяся поражением всех частей париетальной, а затем и висцеральной плевры [26]. В 1767 г. Lieutaud J. впервые описал первичную опухоль плевры. Затем, уже в XX веке, в 1937 г. Klemperer D. и Rabin C. дали первое подробное описание ЗМП. В 1942 г. опыты Stout A. и Murray M. позволили уточнить мезотелиальное происхождение опухоли. Однако долгое время в литературе описывались единичные случаи ЗМП и лишь в 1960 г. Wagner J. описал 33 случая ЗМП у рабочих шахт по добыче асбеста. В 1965 г. Selikoff I. на репрезентативном материале показал, что контакт с асбестом является основным фактором риска развития ЗМП. В отечественной литературе к 1972 г. описано лишь 175 случаев ЗМП [5]. В последующие годы основное внимание отечественных и зарубежных исследователей было уделено различным способам лечения ЗМП, однако ввиду небольшого числа пациентов, биологических особенностей опухоли, отсутствия рандомизированных исследований вопросы диагностики и лечения ЗМП остаются актуальными до настоящего времени [1, 26, 34].

Эпидемиология

ЗМП традиционно считается редко встречающейся опухолью. В среднем, у мужчин заболеваемость составляет 15–20 случаев на 1 млн., а среди женщин – 3 случая на 1 млн. (табл. 1).

Однако во многих странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости ЗМП, который будет продолжаться до 2015–2020 гг. [26]. Так, в Великобритании, где ЗМП встречается чаще, чем в других европейских странах, в 1968 году от мезотелиомы погибло лишь 153 человека, в 2003 – уже 1874, а к 2011 году, по прогнозам исследователей, количество смертей составит 2450 [22]. При этом на сегодняшний день в Великобритании ЗМП по числу умерших за год уже превосходит меланому и рак шейки матки [34].

Этиология

Основным этиологическим фактором развития ЗМП является контакт с асбестом. При этом наиболее опасны амфиболовые волокна (кроцидолит, «голубой асбест»): узкие прямые волокна достаточно легко проникают по лимфатическим сосудам в легочную паренхиму и субплевральное пространство. По мнению исследователей, 170 тонн произведенного и потребленного асбеста приводят к одной смерти от ЗМП [17].

Таблица 1
Распространенность ЗМП [26]

Регион	Частота на 1 млн	Предполагаемый максимум	Предполагаемое количество смертей в ближайшие 40 лет
США	15	2004	72 000
Европа:	18	2015–2020	250 000
Великобритания	33		
Голландия	30		
Германия	15		
Япония	7	2025	103 000
Австралия	40	2015	30 000

Однако у людей, контактирующих с асбестом, ЗМП развивается не сразу, а лишь спустя 20–50 лет [3]. Именно поэтому в большинстве стран мира, где максимальная добыча и потребление асбеста отмечалась в 1970–1980-е гг. (в 1975 г. в мире добыто 5 млн тонн асбеста; 1976–1991 гг. – добыча > 4 млн. тонн/год), пик заболеваемости ожидается в 2010–2025 гг. [17, 22]. Учитывая, что в 1984 г. СССР занимал первое место в мире по производству асбеста (2,3 млн т), следует ожидать схожего пика заболеваемости и в России [1, 2].

Кроме асбеста в развитии ЗМП также имеют значение другие химические канцерогены (силикаты, бериллий, жидкий парафин), ионизирующее излучение (описаны случаи развития мезотелиомы через 20–30 лет после лучевой терапии лимфогранулематоза); генетическая предрасположенность, а также активно изучается роль вируса SV-40, гены которого экспрессируются у 60% больных ЗМП [21].

Гистологические варианты

Развиваясь из мультипотентных мезотелиальных клеток, ЗМП может быть представлена 3 гистологическими типами [21]: эпителиоидная ЗМП (50–70%), смешанная ЗМП (20–25%) и саркоматозная ЗМП (7–20%) (рис. 1). Определение гистологического варианта опухоли имеет важное прогностическое значение, в связи с чем кроме световой микроскопии в диагностике мезотелиомы широко используются методы иммуногистохимии и электронной микроскопии.

Клинические проявления

Заболевание чаще встречается у пожилых мужчин, имевших длительный контакт с асбестом в молодости. Симптомы заболевания неспецифичны, наиболее часто встречаются одышка (у 60–80% пациентов), боли в грудной клетке (40–70%), кашель (10%), снижение массы тела (30%), лихорадка (30%); реже выявляются осиплость голоса, дисфагия, синдром Горнера, синдром верхней полой вены и т.д. По данным С. Boutin, у 92% пациентов заболевание манифестирует развитием гидроторакса, выявляемого объективными и рентгенологическими методами [10].

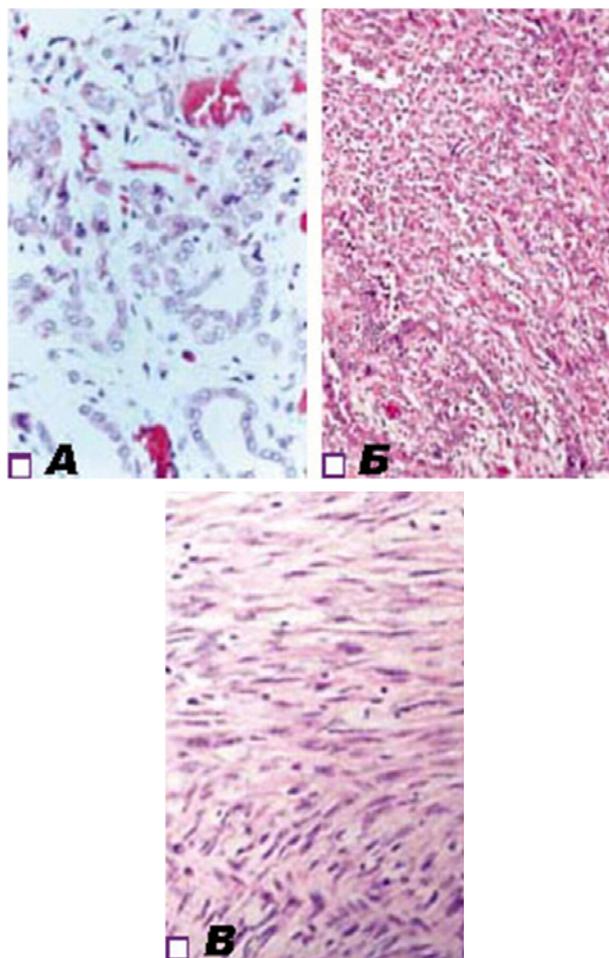


Рис.1. Эпителиоидный (А), смешанный (Б) и саркоматозный (В) типы ЗМП. Pass H., 2001 [21].

Стадирование заболевания

Из большого количества предложенных стадирующих систем наибольшее распространение получили классификации Butchart E. (1976), Brigham (Sugarbaker) (1993) и TNM. (табл. 2, 3), [36].

Классификации Butchart E. и Sugarbaker D. являются достаточно простыми и удобными для хирургов, однако эти системы стадирования недостаточно полно отражают степень распространения опухоли. На сегодняшний день

Таблица 2
Классификации E. Boutchart и D. Sugarbaker

	Boutchart	Sugarbaker (Brigham)
I	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма.	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма. Прорастание в грудную стенку только в местах выполнения биопсии
II	Опухоль инвазирует грудную стенку или вовлекает органы средостения, противоположную медиастинальную плевру, поражены лимфоузлы средостения	То же, что в I стадии + поражение ипсилатеральных лимфоузлов (N1-N2).
III	Опухоль пенетрирует диафрагму, вовлекая брюшину, вовлечена противоположная плевра. Поражены лимфоузлы за пределами грудной полости.	Распространение опухоли на грудную стенку, средостение, сердце /распространение через диафрагму на брюшину/ поражение лимфоузлов N3.
IV	Отдаленные гематогенные метастазы	

Таблица 3
Классификация TNM

Tx – первичная опухоль не оценена T0 – первичная опухоль не выявлена			
T1a – опухоль вовлекает ипсилатеральную париетальную плевру (медиастинальную, диафрагмальную), висцеральная плевра не поражена			
T1b – опухоль вовлекает ипсилатеральную париетальную плевру (медиастинальную, диафрагмальную), а также участки висцеральной плевры			
T2 – опухоль ограничена ипсилатеральной плевральной полостью и характеризуется хотя бы одним из признаков: тотальное поражение висцеральной плевры (включая междолевые щели) /инвазирует мышечную ткань диафрагмы / инвазирует паренхиму легкого			
T3 – опухоль ограничена ипсилатеральной плевральной полостью и характеризуется хотя бы одним из признаков: поражение внутригрудной фасции / прорастание жировой клетчатки средостения / одиночный опухолевый узел в мягких тканях грудной стенки / вовлечение (но не всех слоев !!!) перикарда			
T4 – опухоль ограничена ипсилатеральной плевральной полостью и характеризуется хотя бы одним из признаков: диффузное или многоузловое поражение мягких тканей грудной стенки / вовлечение ребра / опухоль прорастает диафрагму, распространяясь на брюшину / опухоль прорастает орган(ы) средостения / опухоль распространяется на противоположную плевральную полость / опухоль прорастает в позвоночник / опухоль прорастает все слои перикарда / опухолевые клетки в перикардиальной жидкости / опухоль прорастает в миокард / опухоль распространяется на плечевое сплетение			
Nx – регионарные лимфоузлы (л/у) не оценены N0 – регионарные л/у не поражены			
N1 – метастазы в ипсилатеральных бронхопульмональных л/у и л/у корня легкого			
N2 – метастазы в ипсилатеральные лимфоузлы средостения и по ходу внутренних грудных сосудов			
N3 – метастазы в контрлатеральных л/у средостения, корня легкого, по ходу внутренних грудных сосудов; метастазы в надключичных и прескаленных л/у.			
M1 – отдаленные метастазы			
СТАДИЯ	«Т»	«N»	«M»
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2 T3	N1, N2 N0, N1, N2	M0 M0
IV	T4 любое любое	любое N3 любое	любое любое M1

основной системой стадирования ЗМП считается TNM, данная классификация подробно описывает местное распространение опухоли, а также лимфогенные и гематогенные метастазы. Тот факт, что точная стадия TNM нередко устанавливается лишь после операции, должен расцениваться не как недостаток классификации, а как несовершенство предоперационных методов стадирования.

Методы лучевой диагностики и стадирования заболевания

Обзорная рентгенография считается ориентировочным методом диагностики, позволяющим лишь заподозрить наличие ЗМП по следующим признакам: утолщение париетальной плевры, гидроторакс, уменьшение объема гемиторакса, смещение средостения в сторону поражения [38].

Компьютерная томография (КТ) является основным методом в диагностике и стадировании ЗМП. Наиболее характерными для ЗМП считаются:

- Выпот в плевральной полости,
- Узловое утолщение париетальной плевры (рис. 2А),
- Утолщение междолевых щелей (рис. 2Б),

Опухолевые массы, окружающие и сдавливающие легкое (рис. 2В),

Уменьшение размеров гемиторакса, смещение средостения (рис. 2В).

По данным Hierholzer J., указанные КТ признаки позволяют выявить ЗМП с чувствительностью 93% и специфичностью 87% [16]. При оценке Т-стадии опухоли КТ позволяет выявить такие признаки как прорастание в грудную стенку, инвазию в клетчатку средостения, прорастание диафрагмы и распространение на брюшную полость. В N-стадировании КТ является лишь ориентировочным методом, так как точность КТ составляет лишь 67%, чувствительность – 60%, специфичность – 67% [28]. Кроме того, КТ используется и для оценки гематогенного метастазирования.

Магнитнорезонансную томографию (МРТ) рекомендуется использовать для уточнения местного распространения опухоли (Т-стадии). МРТ превосходит по точности КТ при оценке таких параметров, как прорастание мягких тканей грудной клетки и степень поражения диафрагмы (рис. 3), [15, 16]. По данным, Stewart D. et al., МРТ позволяет исключить Т4 с чувствительностью 85% и специфичностью 100% [30].

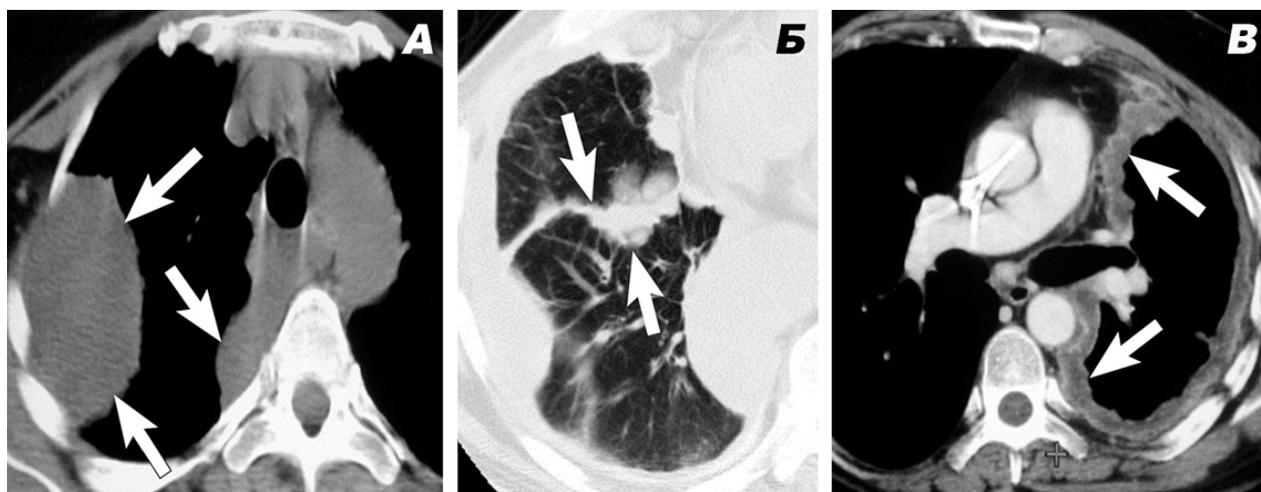


Рис. 2. КТ-признаки ЗМП, пояснения в тексте. Из Wang Z. 2004 [38].



Рис. 3 МРТ: прорастание грудной стенки и всех слоев диафрагмы. Hierholzer J., 2000 г. [16].



Рис. 4 ПЭТ-признаки метастазов в надключичных л/у, [38]. Wang Z., 2004 г.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) применяется прежде всего для выявления лимфогенных и отдаленных метастазов (рис. 4). Кроме того, выявление метаболически активных участков опухоли помогает в определении зоны для биопсии. Flores R. доказал существенное значение уровня накопления (SUV) РФП как одного из прогностических факторов. Так, у пациентов с $SUV < 4$ медиана выживаемости составила 24 мес., а у больных с $SUV > 4$ – лишь 14 мес. [13].

Однако использование современных методов лучевой диагностики не всегда позволяет точно стадировать заболевание. Так, по данным Van Meerbeek J. et al., соответствие

клинической (с использованием КТ и МРТ) стадии и хирургической составляет лишь 55–75% [35]. Наибольшие трудности возникают при оценке:

Степени вовлечения висцеральной плевры (T1a/T1b/T2),

Прорастания внутренней грудной фасции (T2/T3),

Степени инвазии перикарда (T3/T4),

Метастатического поражения лимфоузлов средостения (N0–1/N2–3).

Одним из новых методов визуализации, призванных повысить точность стадирования, является ПЭТ-КТ. По результатам исследования Erasmus J. et al., из 29 пациентов

после стандартного лучевого обследования (КТ, МРТ), ПЭТ-КТ повысило стадию у 38%, что привело к своевременному отказу от запланированной операции у данной группы больных. Однако точность в определении общей стадии опухоли по TNM составило 72%; Т-стадии – 63%, а N-стадии – лишь 35% [12].

Таким образом, все случаи ЗМП, диагностированные клиническими и лучевыми методами исследования, требуют морфологической верификации диагноза, а для повышения точности стадирования у пациентов, которым запланировано оперативное лечение, целесообразно использовать инвазивные методы стадирования.

Морфологическая верификация диагноза

Цитологическое исследование плевральной жидкости в большинстве случаев является первым этапом морфологического подтверждения диагноза, так как у многих пациентов имеется выпот в плевральной полости. Однако чувствительность этого метода составляет лишь 26–50% [21].

Гистологическая верификация диагноза. Биопсия парietальной плевры с помощью иглы Abrams по чувствительности (в среднем 50%) не намного превосходит цитологическое исследование. Чувствительность тонкоигольной биопсии составляет 52–57%, а чувствительность игловой биопсии под контролем КТ/УЗИ – 86% [6]. Кроме низкой чувствительности, указанные выше методы биопсии характеризуются также недостаточным количеством получаемого материала, что приводит к затруднениям в определении гистологического варианта опухоли. Поэтому основными методами морфологической верификации диагноза следует считать торакоскопическую или открытую биопсию [10, 11].

Торакоскопическая диагностика позволяет получить достаточное количество материала под визуальным контролем (рис. 5), помогает в уточнении стадии заболевания и оценке резектабельности опухоли, дает возможность одномоментного выполнения плеврореза, а также характеризуется минимальной частотой осложнений (< 1%). По данным Boutin, торакоскопия позволяет верифицировать диагноз в 98,4% случаев [10].

При невозможности выполнения торакоскопии для верификации диагноза используется *открытая биопсия опухоли*, которая обладает еще более высокой точностью – 99% [11].

Использование *инвазивных методов стадирования* наиболее актуально у больных, которым планируется выполнение экстраплевральной пневмонэктомии (ЭПП), и позволяет снизить число заведомо нерадикальных вмешательств.

Стандартная медиастиноскопия – наиболее точный метод оценки N-стадии, которая является одним из основных прогностических факторов. Медиастиноскопия существенно превосходит КТ по точности (93% и 67%, соответственно), чувствительности (80% и 60%) и специфичности (100% и 71%) в оценке лимфогенного метастазирования [28].

Диагностическая торакоскопия, кроме существенного значения в верификации диагноза, также играет немаловажную роль в стадировании заболевания, помогая оценить распространение опухоли на висцеральную плевру, клетчатку средостения, диафрагму, степень вовлечения медиастинальных лимфоузлов.

Лапароскопия используется некоторыми авторами для исключения отдаленных метастазов в брюшной полости (M1), а также обеспечивает тщательную оценку ипсилатерального купола диафрагмы с выполнением биопсии даже при отсутствии макроскопических изменений.

Инвазивные методы стадирования (медиастиноскопия и лапароскопия) были использованы Rice D. et al. у 118 больных с ЗМП, признанных резектабельными по данным лучевых методов исследования. Хирургические методы стадирования выявили IV стадию заболевания (T4/N3/M1) у 13% пациентов, что позволяет сделать вывод о необходимости использования инвазивных методов стадирования перед оперативным лечением [23].

Лечение

Средняя продолжительность жизни больных с ЗМП без лечения составляет 6–8 месяцев. На сегодняшний день в лечении мезотелиомы используется едва ли не весь арсенал противоопухолевых методов лечения, включая как традиционные хирургические, химиотерапевтические и

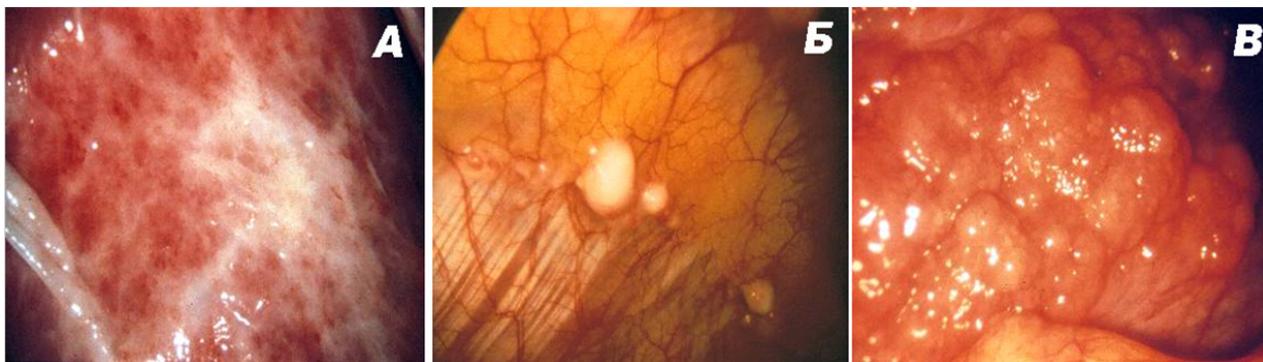


Рис. 5. Торакоскопическая диагностика ЗМП: А – утолщение парietальной плевры; Б – узелки на парietальной плевре; В – наиболее типичные для ЗМП разрастания тканей по типу «грозди винограда». Из Astoul P., 2005, ERS 15th annual Congress [8].

лучевые методы, так и менее распространенные способы: иммунотерапия, генная терапия, фотодинамическая терапия (схема 1). Однако несмотря на такое разнообразие, эффективность лечения больных ЗМП остается низкой даже в сравнении с другими злокачественными опухолями. Неслучайно вместо традиционной 5-летней выживаемости при лечении пациентов с ЗМП используют параметр «медиана выживаемости», которая в среднем составляет 13–15 месяцев, а до 5 лет доживают лишь единичные пациенты.

Хирургические методы лечения представлены паллиативными (плевродез, шунты), циторедуктивными (плеврэктомия/декортикация (ПлЭ)) и относительно радикальными (экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП)) методами.

Тальковый плевродез является основным видом паллиативных операций при ЗМП. Наиболее адекватный плевродез достигается при распылении талька в ходе диагностической торакокопии [4]. При этом эффективность данного метода лечения (отсутствие рецидивов плеврального выпота и соответствующей симптоматики) составляет 80–100% [21].

Однако при тотальном поражении висцеральной плевры с формированием фиксированного коллапса легкого, эффективность талькового плевродеза резко



Схема 1. Вариант лечения ЗМП.

снижается. В таких случаях пациентам устанавливается плевро-перитонеальный шунт (эффективность метода 95%), а также возможно выполнение «паллиативной плеврэктомии» [32].

Плеврэктомия/декортикация (ПлЭ) является циторедуктивным и относительно малотравматичным вмешательством. Цель ПлЭ – удаление максимального объема опухолевой ткани, что позволяет в дальнейшем более эффективно использовать адьювантные методы лечения, а также уменьшить проявление основных симптомов заболевания (прекращение накопления жидкости у 86–98% больных). В объем стандартной ПлЭ входит удаление всей париетальной плевры и частичное/полное удаление висцеральной плевры. Некоторые авторы также рекомендуют удалять отдельные субплевральные опухолевые очаги из легкого, резецировать перикард и диафрагму [25].

В исследовании Halstead J. et al. обсуждается эффективность видеоторакоскопической плеврэктомии (ВТС-ПлЭ). Авторам удалось показать, что на поздних стадиях заболевания ВТС-ПлЭ позволяет не только уменьшить симптомы заболевания, но и существенно увеличить медиану выживаемости (14 мес., по сравнению с 4 мес. после ВТС биопсии) [14].

Экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП) является наиболее радикальным хирургическим методом лечения ЗМП. Минимальный объем операции включает в себя удаление всей париетальной плевры, удаление легкого с висцеральной плеврой, резекцию половины диафрагмы, резекцию перикарда (с внутривисцеральной перевязкой легочных сосудов) (рис. 6).

Высокая травматичность операции требует тщательного отбора пациентов. К критериям операбельности относятся функциональный статус (PS 0–1), предполагаемый п/о ОФВ1 > 1 л, PaO2 > 65 мм рт.ст., PCO2 < 45 мм рт.ст., фракция выброса > 40%, среднее давление в легочной артерии < 30 мм рт.ст.

Тем не менее, даже при тщательном отборе операбельных и резектабельных пациентов, по результатам Sugarbaker D. et al., (проанализировавших 328 ЭПП), летальность составляет 4% (в некоторых центрах достигает 9–11%),

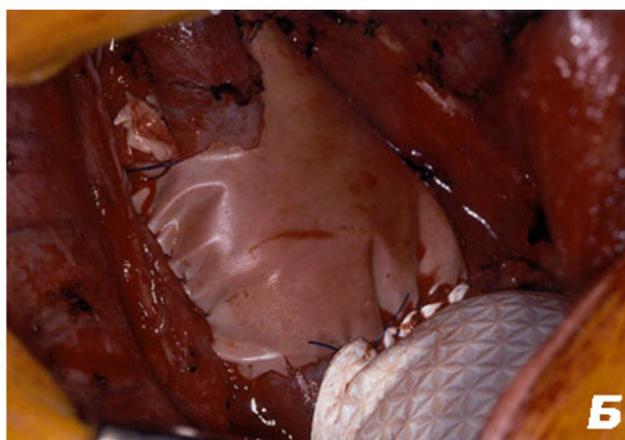
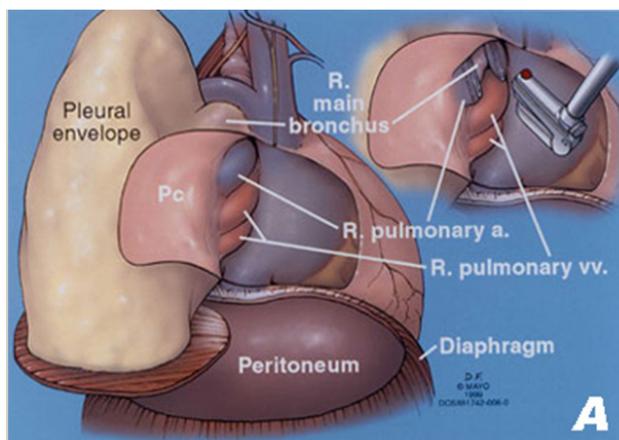


Рис. 6. ЭПП: А – схема операции, Б – интраоперационная фотография: восстановление дефектов диафрагмы и перикарда с помощью заплат (заплата на перикарде будет фенестрирована). Из Miller D. www.CTSNet.org/ThoracicTechniques 2005 [19].

а частота осложнений – 60%. При этом, наиболее часто встречаются фибрилляция предсердий (44,2%), парез голосовых связок (6,7%), тромбоз глубоких вен (6,4%), осложнения, связанные с техническими особенностями операции (6,1%) [31].

Эффективность ЭПП и ПлЭ, по данным различных проспективных и ретроспективных исследований, приведена в табл. 4 [18].

Оценивая представленные данные, следует отметить, что сравнение эффективности ЭПП и ПлЭ не совсем корректно по следующим причинам:

Ни одно из перечисленных исследований не является рандомизированным, контролируемым, учитывающим стадию заболевания, гистологический тип, адьювантное лечение – параметры, которые определены как значимые прогностические факторы в многофакторном анализе, проведенном Rusch V. et al. [27].

Разнообразие и различное сочетание адьювантных методов лечения также затрудняет сравнение данных различных авторов.

Мы разделяем точку зрения большинства исследователей, которые считают, что ЭПП, как радикальное

вмешательство, необходимо выполнять пациентам на ранних, «резектабельных» стадиях заболевания. Однако некоторые авторы (Rusch V., Pass H.) считают, что ЭПП не намного превышает ПлЭ по радикальности, а значит, на самых ранних стадиях заболевания ПлЭ является достаточно радикальным вмешательством, а ЭПП выполняется при местно распространенных, «погранично резектабельных» опухолях.

Алгоритм выбора хирургического метода лечения (схема 2), составленный по данным Swift S. et al., представляется нам наиболее логичным [32].

В указанной работе также приводятся следующие рекомендации:

– Тальковый плевродез и шунтирующие операции могут использоваться у большинства пациентов, не подлежащих радикальной операции. Циторедуктивные вмешательства у операбельных, но нерезектабельных пациентов могут улучшать качество жизни. (Уровень доказательности – Ib/A)

– Радикальные операции играют существенную роль в лечении правильно стадированных пациентов. Желательно использование хирургического метода в сочетании с другими видами лечения, наиболее предпочтительным представляется трехкомпонентное лечение (операция + химиотерапия + лучевая терапия (Уровень доказательности III/B)) [32].

Лучевая терапия

Невысокая эффективность лучевой терапии (ЛТ) как самостоятельного метода лечения при ЗМП обусловлена диффузным распространением опухоли по плевре, невозможностью использования адекватных доз из-за высокого риска осложнений, прежде всего лучевого пневмонита. На сегодняшний день используются следующие варианты ЛТ:

1. Адьювантная ЛТ после хирургического этапа. Удаление легкого при ЭПП позволяет использовать высокие дозы



Схема 2. Алгоритм выбора хирургического лечения.

Таблица 4
Эффективность ПлЭ и ЭПП в лечении ЗМП [18]

Автор	Лечение	N	Осложнения/ летальность	Медиана (мес.)
Pass H., 1998	ПлЭ	39	-/-	14,5
	ЭПП	39	-/-	9,4
Rusch V., 1999	ПлЭ + ХТ/ЛТ	59	-/3%	18,5
	ЭПП + ХТ/ЛТ	115	-/5%	14,7
Branschield D., 1991	ПлЭ	82	-/2,4%	10,4
	ЭПП	76	-/11,8%	9,3
Lampf L., 1999	ПлЭ	19	-/0%	14
	ЭПП	23	-/4,2%	16
Allen K., 1994	ПлЭ	56	26,8%/5,4%	9
	ЭПП	40	30%/7,5%	13,3
Aziz T., 2002	ПлЭ	47	4%/0%	14
	ЭПП	13	21%/9,1%	13
	ЭПП + ХТ	51	21%/9,1%	35

облучения, что в свою очередь приводит к существенному снижению местных рецидивов после ЭПП. Использование лучевой терапии, модулированной по интенсивности (IMRT), обеспечивает еще более надежный местный контроль: по данным Ahamad A. et al., исследовавших IMRT после ЭПП у 28 пациентов, ни у одного из больных не было зарегистрировано местного рецидива [7].

2. Интраоперационная высокодозная ЛТ, брахитерапия – данные методы недостаточно изучены, однако первые результаты свидетельствуют о невысокой эффективности и частых осложнениях.

3. Симптоматическая ЛТ (средняя доза около 30 гр) обеспечивает кратковременное уменьшение болевого синдрома.

Химиотерапия

ЗМП характеризуется низкой чувствительностью к большинству химиопрепаратов (ответ на лечение у 14 – 37% пациентов) [1]. Однако Vogelzang N. et al. показали достаточно высокую эффективность цисплатина в сочетании с пеметрекседом: частота ответа составила 41%, а медиана выживаемости 12,1 мес., что оказалось достоверно выше указанных показателей при монотерапии цисплатином (17 и 9,3 мес. соответственно) [37].

Использование неoadъювантной химиотерапии (неоХТ) активно обсуждается в литературе. Противники данного метода лечения указывают на высокий риск послеоперационных осложнений после неоХТ, а также возможность трансформации резектабельной опухоли в нерезектабельную за время ХТ. Однако в исследовании Stahel R. et al. 45 пациентам после неоХТ была выполнена ЭПП с последующей ЛТ, при этом медиана выживаемости оперированных больных составила 26,3 мес., что является высоким показателем для ЗМП и свидетельствует об эффективности неоХТ [29].

Также некоторые авторы используют внутриплевральную химиотерапию (плХТ), промывая плевральную полость раствором цисплатина. Данный вид лечения сопровождается большей частотой осложнений без

существенного увеличения продолжительности жизни; лишь в исследовании Richards W. et al. у 20 пациентов с эпителиальным типом опухоли и высокой дозой цисплатина после ПлЭ медиана выживаемости составила 26 мес., однако во всей исследуемой группе (44 пациента) медиана выживаемости не превышала 13 мес. [24].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) применяется в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения и характеризуется большим количеством побочных эффектов с незначительным увеличением медианы выживаемости (14 мес.) [21].

Иммунотерапия используется как самостоятельно (интерлейкин-2 – 55% ответов на лечение при внутриплевральном введении), так и в сочетании с химиопрепаратами (интерферон-альфа + цисплатин – 27% ответов) [9].

Генная терапия находится на стадии активного изучения: внутриплевральное введение HSVtk (тимидин киназы вируса простого герпеса) у 21 пациента с ЗМП; ONYX-015 – доказана эффективность в отношении клеток ЗМП in vitro; широко обсуждается вопрос о вакцинации от вируса SV-40 [21].

Комбинированная терапия. На сегодняшний день большинство исследователей признает, что однокомпонентная терапия при ЗМП неэффективна и предлагает различные схемы комбинированного лечения [20], (табл. 5).

Таким образом, несмотря на отсутствие контролируемых рандомизированных исследований, выполненных по принципам доказательной медицины, наиболее адекватным и эффективным представляется комбинированное лечение пациентов с ЗМП. При этом радикальная хирургическая операция – ЭПП (в сочетании с химио- и лучевой терапией) является основным методом лечения у правильно стадированных, резектабельных и операбельных пациентов.

Окончательно определить значение хирургического метода лечения поможет первое многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование MARS (Mesothelioma and Radical Surgery), которое стартовало в Великобритании в 2006 году [34].

Таблица 5

Лечение ЗМП: методы и результаты. [21, 33] с изменениями

Автор	N	% Эпит	Лечение	Медиана, мес.
Sugarbaker D., 1999	183	56	ЭПП + ЛТ + ХТ	19
Aziz T., 2002	51	54	ЭПП + плХТ + ХТ	35
Ahamad A., 2003	28	79	ЭПП + ЛТ (IMRT)	24
Stahel R., 2005	45		неоХТ + ЭПП + ЛТ	26
Lee T., 2002	26	69	ПлЭ/Д + и/оЛТ + ЛТ + ХТ	18
Rusch V., 1999	59		ПлЭ/Д + ЛТ/ХТ	18,5
Плеврэктомия с/без внутриплевральной ХТ				9–14
Хирургическое лечение + Фотодинамическая терапия				< 14
Системная химиотерапия				7–16
Лучевая терапия				8–15
Тальковый плевродез/шунтирующие операции				7–10
Симптоматическое лечение				6–8

Литература

1. Бычков М.Б., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения // Современная онкология. – 2005. – т. 7. - №3.
2. Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Фролова Т.С. и др. Мезотелиома плевры // Проблемы клинической медицины. – 2005. - №1. – С. 68-74.
3. Непомнящая Е.М., Босенко С.Ж.-П. Злокачественные мезотелиомы плевры // Пульмонология. – 2001. - №1. – С. 65-68.
4. Никушиов В.Н. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении опухолей плевры // Автореф. канд. дисс. – 2002. – Казань. – 27 с.
5. Садовников А.А., Панченко К.И. Мезотелиомы плевры // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 1998. - № 4. – С. 48-54.
6. Adams R.F., Gray W., Davies R. et al. Percutaneous Image-Guided Cutting Needle Biopsy of the Pleura in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma // CHEST. – 2001. – Vol. 120. – P. 1798-1802.
7. Abamad A., Stevens C.W., Smythe W.R. et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest // Cancer. J. – 2003. – Vol. 9 (6). – P. 476-84.
8. Astoul P. Malignant Pleural Mesothelioma: New treatment modalities // ERS 15th annual Congress. – 2005.
9. 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. – Vol. 38. – P. 111-121.
10. Boutin C., Schlessler M., Frenay C. et al. Malignant pleural mesothelioma // Europ. Respir. J. – 1998. – Vol. 12. – P. 972-981.
11. Bueno R., Reblando J., Glickman J. et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78 (5). – P. 1774-1776.
12. Erasmus J., Truong M.T., Smythe W.R. et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications // J. Thor. and Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 129. – P. 1363-1369.
13. Flores R.M. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma // Lung. Cancer. – 2005. – Vol. 49 (S1). – P. 27-32.
14. Halstead J., Lim E., Venkateswaran R.M. et al. Improved survival with VATS pleurectomy / decortication in advanced malignant mesothelioma // EJSO. – 2005. – Vol. 31. – P. 314-320.
15. Heelan R.T. et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging // AJR. Amer. J. Roentgenol. – 1999. – Vol. 172. – P.1039-1047.
16. Hierholzer J. et al. MRI and CT in the Differential Diagnosis of Pleural Disease // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 604-609.
17. Kazan-Allen L. Asbestos and mesothelioma: Worldwide trends // Lung. Cancer. – 2005. – Vol. 49 (S1). – S3-S8.
18. Maziak D.E., Gagliardi A., Haynes A.E. et al. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary // Lung. Cancer. – 2005. – Vol. 48 (2). – P. 157- 169.
19. Miller D. Thoracic Techniques 2005 // www.CTSNet.org.
20. Neragi-Miandoab S. Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma // Europ. J. Cardio-Thoracic. Surg. – 2006. – Vol. 29. – P. 14-19.
21. Pass H. Malignant pleural mesothelioma: Surgical roles and novel therapies // Clinical. Lung. Cancer. – 2001. – Vol. 3 (2). – P. 102-117.
22. Predicted deaths from mesothelioma // HSE press release E242:03, - 2003.
23. Rice D., Erasmus J., Stevens C. et al. Extended Surgical Staging for Potentially Resectable Malignant Pleural Mesothelioma // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 80. – P. 1988 -1993.
24. Richards W.G., Zellos L., Bueno R. et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24 (10). – P. 1561-1567.
25. Roberts J.R. Surgical Treatment of Mesothelioma: Pleurectomy // CHEST. – 1999. – Vol. 116. – 446S-449S.
26. Robinson B.W., Lake R.A. Advances in Malignant Mesothelioma // New. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1591-603.
27. Rusch V.W., Venkatraman E.S. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically // Ann. Thoracic. Surg. – 1999. – Vol. 68. – P. 1799-804.
28. Schouwink J.H., Kool L.S., Rutgers E.J. et al. The value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 1715-1719.
29. Stabel R., Weder W. Neoadjuvant chemotherapy in malignant pleural mesothelioma // Lung Cancer. – 2005. – Vol. 49 (S1). – S69-S70.
30. Stewart D. et al. Is there a role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? // Europ. J. Cardio-thoracic. Surg. – 2003. – Vol. 24. – P. 1019-1024.

31. 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. – Vol. 128 (1). – P. 138-146.
32. Swift S., Waller D. Surgery in malignant pleural mesothelioma / in Evidence based // Cardio-Thoracic. Surg. – 2005.
33. Treasure T., Sedrakyan A. Pleural mesothelioma: little evidence, still time to do trials// Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 1183-85.
34. Treasure T., Tan C., Lang-Lazdunski L., Waller D. The MARS trial: mesothelioma and radical surgery // Inter. CardioVasc. and Thoracic Surg. 2006. – Vol. 5. – P. 58-59.
35. Van Meerbeeck J.P., Boyer M. Consensus report: Pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma // Lung. Cancer. – 2005. – Vol. 49 (S1). – P.123-127.
36. Van Schil P. Malignant pleural mesothelioma: Staging systems // Lung. Cancer. – 2005. – Vol. 49 (S1). – P. 45-48.
37. 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. – Vol. 21. – P. 2636-44.
38. Wang Z. et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MRI, and PET // Radio Graphics. – 2004. – Vol. 24. – P.105-119.