

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н.Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**КАРПЕНКО ТАТЬЯНА ДМИТРИЕВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ**

14.01.12 онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Бычков Марк Борисович**

Москва — 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Исторические аспекты изучения и этиология злокачественной мезотелиомы плевры.....	13
1.2. Мировые запасы и производство асбеста в 2003-2016 гг.....	15
1.3. Производство асбеста в России.....	16
1.4. Биология развития мезотелиомы плевры. Хромосомные aberrации. Ангиогенез и патологический клеточный путь развития .....	17
1.5. Эпидемиология .....	20
1.6. Клинические проявления злокачественной мезотелиомы плевры.....	22
1.7. Диагностика злокачественной мезотелиомы плевры .....	24
1.7.1. Инвазивные методы диагностики и стадирования .....	26
1.7.2. Морфологическая верификация диагноза.....	27
1.8. Прогностические факторы.....	30
1.9. Лечение злокачественной мезотелиомы плевры .....	33
1.9.1. Хирургическое лечение.....	33
1.9.2. Лучевая терапия.....	38
1.9.3. Химиотерапия. ....	39
1.9.4. Таргетная терапия.....	45
1.9.5. Иммунотерапия.....	48
Глава II. ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ.....	52
МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ .....	52
2.1. Критерии включения/исключения .....	52
2.2. Характеристика пациентов .....	53
2.3. Режимы и дозы химиотерапии. ....	56
2.4. Методы оценки эффективности лечения .....	57
2.5. Осложнения .....	60
2.6. Результаты лечения .....	61
2.7. Заключение .....	64

Глава III. ВТОРАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ	66
МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ	66
3.1. Критерии включения/исключения	66
3.2. Характеристика пациентов	66
3.3. Режимы и дозы лечения II линии химиотерапии	69
3.4. Методы оценки эффективности лечения.	69
3.5. Осложнения	70
3.6. Результаты лечения	70
3.7. Заключение	74
Глава IV. ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ	
ПЛЕВРЫ	76
4.1. Критерии включения/исключения	76
4.2. Характеристика пациентов	76
4.3. Режим и дозы лечения III линии химиотерапии	78
4.4. Методы оценки эффективности лечения	78
4.5. Осложнения	78
4.6. Результаты лечения	79
4.7. Заключение	81
ГЛАВА V. АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА PD-L1 ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ	
МЕЗОТЕЛИОМЕ ПЛЕВРЫ	82
5.1. Введение	82
5.2. Результаты	82
5.3. Выживаемость и экспрессия PD-L1	83
5.4. Заключение	84
ГЛАВА VI. ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ТИМИДИЛАТСИНТЕТАЗЫ НА	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ	
МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ	85
6.1. Введение	85
6.2. Результаты	85
6.3. Заключение	86

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ.....	86
ВЫВОДЫ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117

## ВВЕДЕНИЕ

Новообразования плевры (НП) подразделяются на первичные и вторичные (метастатические). Первичной является мезотелиома плевры (МП) – это относительно редкая опухоль, возникающая из эпителиальных клеток мезотелия, выстилающих естественные полости организма (плевральная, брюшная, полость перикарда, яичка). Она может быть доброкачественной и злокачественной. Доброкачественная форма – неметастазирующая, растущая в виде узла на ножке или широком основании. Существует несколько видов доброкачественных мезотелиом, дифференцированных по клеточным характеристикам: *поликистозная перитонеальная мезотелиома, дифференцированная папиллярная мезотелиома, аденоматоидная мезотелиома влагалища и матки, локализованная фиброзная мезотелиома плевры, перикарда или брюшины.*

Этиопатогенетическая связь с асбестом для доброкачественной мезотелиомы не установлена. Чаще доброкачественная мезотелиома имеет вид одиночного инкапсулированного узла и в большинстве случаев хирургический метод является основным методом лечения. Потребности в послеоперационной химиотерапии нет. Выздоровление наступает примерно у 90% оперированных. Рецидив заболевания возникает примерно у 10% пациентов, перенесших операцию, и требует повторного хирургического вмешательства. В связи с рецидивами опухоли необходимо регулярное динамическое наблюдение [1].

Злокачественная мезотелиома агрессивна, обладает инвазивным диффузным ростом, дает лимфогенные и гематогенные метастазы. Имеет три основных гистологических варианта (эпителиоидный, саркоматоидный и бифазный).

По распространенности мезотелиома может быть локализованной (узловой) или диффузной. В данной работе речь пойдет лишь о диссеминированной диффузной злокачественной мезотелиоме плевры (ЗМП).

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости ЗМП [2]. Скрининговые обследования на предмет выявления

мезотелиомы даже в группах риска не рекомендованы. При этом у 75-80% пациентов диагностируют неоперабельную опухоль, когда проведение хирургического лечения уже невозможно, а лучевая терапия и химиотерапия носят паллиативный характер [3]. Прогноз при мезотелиоме плевры неблагоприятный: медиана выживаемости при отсутствии лечения составляет 6-9 месяцев; 5-летняя общая выживаемость менее 5% [4].

Доказано, что ЗМП возникает после контакта с асбестом. Россия является наиболее крупным центром по добыче, производству и использованию асбеста. Но, к сожалению, учета больных со ЗМП в России нет. Редкость заболевания не позволяет провести крупные многоцентровые рандомизированные исследования по изучению различных видов лечения. Стандартом 1 линии лечения диссеминированной ЗМП является проведение системной химиотерапии на основе препаратов платины в комбинации с пеметрекседом или ралтитрекседом. Эта комбинация в III фазе клинического исследования показала значительное увеличение объективных ответов, времени до прогрессирования, общей выживаемости и качества жизни по сравнению с монотерапией цисплатином [5].

В то же время использование данной комбинации не увеличило общую выживаемость при сравнении с любыми другими комбинированными режимами химиотерапии за последние 14 лет [6, 7]. Другая наиболее активная схема комбинированной химиотерапии, которая использовалась с достаточной эффективностью до появления пеметрекседа в клинической практике – комбинация гемцитабина с препаратами платины [8]. Но прямого сравнения данных двух режимов ранее не проводилось.

Назначение пеметрекседа в комбинации с препаратами платины в настоящее время проводится без учета гистологического типа опухоли, не зависимо от стадии, пола, возраста и других индивидуальных особенностей пациента. Это дало основание для данной научной работы по сравнительному анализу двух наиболее активно используемых схем химиотерапии в клинической практике для лечения злокачественной мезотелиомы плевры. Изучение

молекулярно-генетических особенностей опухоли позволят индивидуализировать лечебный подход и повысить эффективность лечения.

### **Цель исследования**

Сравнительная оценка терапевтических возможностей гемцитабина и пеметрекседа в комбинации с препаратами платины в I и II линиях химиотерапии и винорельбина в III линии химиотерапии больных распространенной неоперабельной злокачественной мезотелиомой плевры.

### **Задачи исследования**

1. Изучить непосредственную эффективность, продолжительность ремиссии и жизни больных при использовании схем химиотерапии первой линии пеметрексед/цисплатин, гемцитабин/цисплатин в лечении диссеминированной злокачественной мезотелиомы плевры.

2. Оценить переносимость схем химиотерапии первой линии пеметрексед/цисплатин, гемцитабин/цисплатин в лечении диссеминированной злокачественной мезотелиомы плевры.

3. Изучить непосредственную эффективность, продолжительность ремиссии, продолжительность жизни при использовании схем пеметрексед/цисплатин, гемцитабин/цисплатин во второй линии химиотерапии диссеминированной злокачественной мезотелиомы плевры.

4. Изучить токсичность схем химиотерапии пеметрексед/цисплатин, гемцитабин/цисплатин во второй линии лечения диссеминированной злокачественной мезотелиомы плевры.

5. Провести сравнительный анализ двух режимов химиотерапии первой и второй линии, включающих пеметрексед или гемцитабин в комбинации с препаратами платины.

6. Изучить непосредственную эффективность, продолжительность ремиссии, продолжительность жизни при использовании винорельбина в третьей линии химиотерапии диссеминированной злокачественной мезотелиомы плевры.

7. Оценить роль экспрессии клеточного фермента тимидилатсинтетазы и экспрессии белка PD-L1 как факторов прогноза эффективности лечения и продолжительности жизни больных.

### **Научная новизна**

Впервые в России:

1. Учитывая относительно редкую встречаемость мезотелиомы плевры, представлен значительный клинический материал (53 больных ЗМП), при анализе которого показана эффективность комбинации применяемых методов лечения.

2. Проведена иммуногистохимическая или иммуноцитохимическая верификация ЗМП у всех больных до начала химиотерапии.

3. Выполнено сравнительное изучение эффективности двух схем комбинированной химиотерапии I и II линии лечения.

4. Изучена эффективность схемы комбинированной химиотерапии пеметрекседа и препаратов платины в зависимости от активности фермента тимидилат синтетазы в клетках опухоли.

5. Оценены побочные явления при сравнении двух схем химиотерапии I и II линии лечения.

6. Предварительно оценена эффективность III линии химиотерапии ЗМП винорельбином.

7. Изучена роль экспрессии PD-L1 как прогностического фактора общей выживаемости.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные данные позволят индивидуально подбирать наиболее эффективный режим химиотерапии в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли с учетом прогностических факторов, определяющих эффективность лечения и продолжительность жизни.



## **Методология и методы исследования**

**Методология:** Ретро- и проспективное открытое клиническое нерандомизированное исследование III фазы с параллельными группами.

**Материалы и методы исследования:** За период с января 2006 г. по ноябрь 2016 г. в отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России отобрано 53 пациента, которым проведено лечение I линии пеметрекседом или гемцитабином в комбинации с препаратами платины. В исследование включались пациенты с II-IV стадией заболевания. С целью верификации диагноза и классификации ЗМП в соответствии с номенклатурой последней Классификации опухолей легких, плевры и тимуса – 4-й пересмотр (ВОЗ, 2015) готовые гистологические препараты всех опухолей были пересмотрены патологоанатомом с обязательным иммуногистохимическим исследованием во всех случаях. [9]. Определяющим фактором включения в исследование был морфологически и иммуногистохимически верифицированный диагноз ЗМП. Образцы опухолевой ткани были получены при помощи торакоскопической биопсии первичной опухоли в момент постановки диагноза. Пациенты не получали предварительно никакой терапии до получения опухолевых образцов. Один и тот же метод исследования использовался для каждого пациента. Согласие на исследование образцов опухолевой ткани, используемых в работе, было получено от всех пациентов в письменной форме до их отправки в лабораторию.

Иммуногистохимический анализ (ИГХ) проводили на срезах, залитых в парафин, на автоматическом иммуногистостейнере компании Ventana серии BenchMark в комплексе с диагностическими наборами. Иммуногистохимическое окрашивание обеспечивало визуализацию антигенов посредством последовательного нанесения специфичного антитела.

Результаты интерпретировались при помощи оптического микроскопа патоморфологом. Все манипуляции проводили со штрих-кодированными препаратами, внесенными в базу.

На всех этапах окрашивания присутствовал положительный тканевый контроль. В качестве положительного контроля для PD-L1 использовали ткань миндалина. Эта ткань может содержать как положительно, так и отрицательно окрашивающиеся клетки или тканевые компоненты. В качестве контрольных тканей использовали свежие аутопсийные, биопсийные или операционные образцы, приготовленные и фиксированные методом, аналогичным для исследуемых срезов. Такие ткани обеспечивают контроль на всех этапах процедуры, от подготовки образцов ткани до окрашивания.

При оценке экспрессии PD-L1 с помощью анти-PD-L1 антитела [платформа 28.8] ab205921 учитывалась только мембранная окраска опухолевых клеток независимо от интенсивности и полноты окрашивания клеточной мембраны (частичная, субтотальная, полная). Окраска ядер и цитоплазмы клеток опухоли, окраска антиген-презентирующих и лимфоидных клеток в опухоли не учитывались. Образцы с уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках менее 5% были расценены как негативные, 6% и более – как позитивные [10].

Анализ иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтетазы (ТС) проводился по аналогии с определением экспрессии ТС при раке легкого [11]. Подготовленные срезы опухолевой ткани толщиной в 4 мкм окрашивались мышинными моноклональными антителами к ТС (TS106, Santa Cruz Biotechnology, Калифорния) при разведении 1:100 на аутопейнере Dako (Dako Cytomation) по методике рекомендованной производителем. Учитывалась только ядерная экспрессия маркера в клетках опухоли на всей площади исследуемого среза независимо от его размеров. Случаи с мембранной и/или цитоплазматической окраской, при отсутствии ядерной экспрессии, расценивались как негативные. Для каждого случая был рассчитан процент окрашенных опухолевых клеток. Позитивными считались все случаи с экспрессией маркера в 11-100% опухолевых клеток [12]. В качестве внешнего позитивного контроля окраски были использованы срезы аденокарциномы толстой кишки. Интерпретация окраски была выполнена одним патологоанатомом, незнакомым с клиническим течением и исходом заболевания. Интенсивность окрашивания опухолевой ткани

оценивалась по шкале от 0 (отсутствие окраски), 1 (слабая) и 2 (умеренная-выраженная). Для финальной оценки процент окрашенных клеток опухоли умножали на интенсивность окрашивания в баллах, получая полуколичественный H-счет с возможным диапазоном, от 0 до 300. Пороговым уровнем считалось 10 H-баллов.

Для статистической обработки полученных данных использовались программы электронных таблиц “Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 13.0 for Windows. Статистическая обработка проводилась с помощью точных тестов Фишера и тестов Уилкоксона-Манна-Уитни. Общая выживаемость рассчитывалась с момента постановки диагноза до даты смерти от любых причин или до даты последнего контакта с пациентом. Анализ выживаемости проводили с использованием кривых Каплана-Мейера, и сравнение кривых выживаемости проводились методом Cox и Long-rank test.. Все значения «*p*» определялись двухсторонними тестами и значения  $p < 0,05$  считались значимыми. Многофакторный анализ проводился с использованием модели регрессии Кокса, включающей только клинические переменные и маркеры экспрессии антител, которые имели значение при однофакторном анализе.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Сопоставимость использования комбинированных схем химиотерапии I линии пеметрекседа и гемцитабина с препаратами платины.
2. Сопоставимость использования комбинированных схем химиотерапии II линии пеметрекседа с препаратами платины и гемцитабина с препаратами платины.
3. Возможность использования винорельбина в III линии химиотерапии для достижения контроля роста опухоли.
4. Использование тимидилатсинтетазы как предиктора эффективности использования пеметрекседа в лечении злокачественной мезотелиомы плевры.

5. Определение экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках злокачественной мезотелиомы плевры как прогностического маркера общей выживаемости.

#### **Апробация диссертационного материала.**

Материалы исследования доложены на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ в Минске в 2016г. По материалам диссертации опубликованы 11 статей в различных журналах, в том числе рекомендованных ВАК РФ:

«Российский онкологический журнал» (4 статьи)

«Сибирский онкологический журнал» (1статья).

## Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Исторические аспекты изучения и этиология злокачественной мезотелиомы плевры

В 1767 г. Lieutaud J. впервые описал первичную опухоль плевры [13]. Затем, в 1937 г. Klempereger D. и Rabin C. дали первое подробное описание злокачественной мезотелиомы плевры. 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 [14]. В 1965 г. Selikoff I. показал, что контакт с асбестом является основным фактором риска развития ЗМП.

В отечественной литературе к 1972 г. было описано лишь 175 случаев ЗМП [11]. Богуш Л.К. с соавторами сообщил о 19 больных с мезотелиомами плевры, проходивших лечение в клинике Московской городской туберкулезной больницы № 7 с 1969 по 1975 гг. [15]. Захарычев В.Д. делится опытом лечения 57 больных с первичной мезотелиомой плевры в 1968–1984 гг. в клинике Киевского научно-исследовательского рентгенорадиологического и онкологического института [16]. Хейтова Л.К. сообщает о 11 случаях мезотелиомы из 7184 вскрытий, по данным Тамбовского областного патологоанатомического бюро за 10 лет (1978–1987 гг.) [17].

В последующие годы основное внимание отечественных и зарубежных исследователей было уделено различным способам лечения ЗМП. Но ввиду небольшого числа пациентов, недостаточности сведений о биологических особенностях опухоли, отсутствия рандомизированных исследований вопросы диагностики и лечения этой патологии остаются актуальными до настоящего времени [18, 19]. Мезотелиома может встречаться в любом возрасте, даже у детей 2-4 лет.

В этиологии этой опухоли основное значение (80%) имеет контакт с асбестом, применяемым в строительной практике. Асбест — собирательное

название группы тонковолокнистых минералов класса гидросиликатов, способных расщепляться на тончайшие гибкие волокна. В переводе с греческого "асбестос" означает "неиссякающий", "неугасимый", что характеризует природные свойства асбеста противостоять высоким температурам. Выделяются две основные группы (семейства) минералов, достаточно сильно отличающихся друг от друга по химическому составу, технологическим свойствам и степени влияния на организм человека — серпентиниты и амфиболы, однако в коммерческом и бытовом использовании все они формально объединяются под общим названием "асбест".

В настоящее время выделяют 6 основных типов минералов, объединенных под это общее название, ответственных за развитие ЗМП [20, 21]. Они включают серпентиновый минерал хризотил (белый асбест) и амфиболовые волокна амозит (коричневый асбест), актинолит, антофиллит, кроцидолит (голубой асбест) и тремолит [22]. Повышенная опасность для человеческого организма исходит от асбестовых волокон семейства амфиболов (сложных гидросиликатов, включающих в себя оксиды железа и ряда тяжелых металлов). Эти виды асбеста имеют более короткие волокна и по своей форме напоминают острые, жесткие иголки. Они, попадая в легкие, могут внедриться в легочную ткань. Причем амфиболовый асбест, обладая кислотостойкостью, практически не выводится из легких. Попав в дыхательные пути, самые длинные из таких волокон не могут быть растворены или удалены с помощью защитных механизмов человеческого организма и постепенно оседают в лёгких и окружающих тканях. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что асбестовый канцерогенез подчиняется общему закону химического канцерогенеза, проявляющемуся в зависимости типа «доза – эффект», причем срок восполняет дозу и наоборот. В эксперименте было показано, что риск возникновения мезотелиом резко возрастал при длительном введении небольших разовых доз асбеста по сравнению с кратковременным или редким воздействием его больших количеств [23].

Проследить связь между развитием болезни и контактом с асбестом подчас очень трудно, так как существует большой латентный период возникновения опухоли - до 40 лет. Кроме того большинство пациентов даже не знают, где используется асбест и поэтому не могут вспомнить о точном контакте с ним.

Кроме асбеста в развитии мезотелиомы плевры имеют значение другие химические канцерогены (силикаты, бериллий, жидкий парафин), ионизирующее излучение (описаны случаи развития мезотелиомы через 20–30 лет после лучевой терапии лимфогранулематоза) [24, 25]. Имеются данные о генетической предрасположенности (в частности мутация гена VAP-1) [26]. Также активно изучается роль вируса SV-40, гены которого экспрессируются у 60% больных мезотелиомой плевры. [27]. Хотя нет прямых указаний на роль курения в этиологии ЗМП, все же оно увеличивает риск развития данной опухоли.

Несмотря на выявленную токсичность, асбест продолжает использоваться в быту и в промышленности, рабочие продолжают трудиться во вредных условиях.

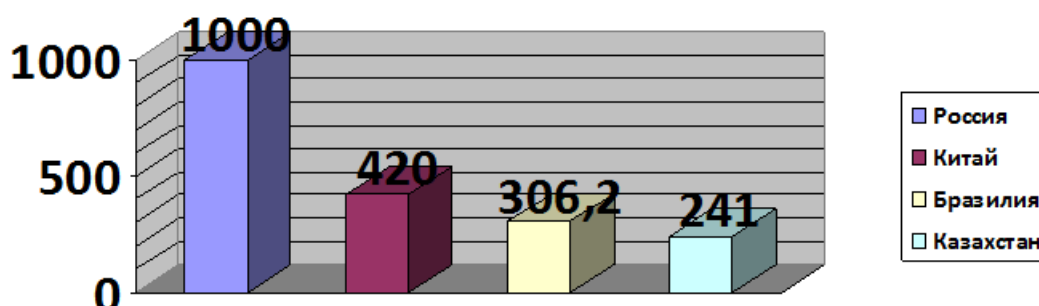
## **1.2. Мировые запасы и производство асбеста в 2003-2016 гг**

По данным геологической службы США (USGS), мировые запасы асбеста составляют 200 млн тонн с перспективой прироста на 45 млн тонн (предполагаемые запасы). Основная часть запасов сосредоточена в России, Китае, Бразилии, Казахстане и Канаде [28]. Мировые запасы хризотил-асбеста значительно превышают запасы амфиболовых асбестов, причём таких мощных скоплений амфибол-асбеста, как в крупных месторождениях хризотил-асбеста, не встречается. На долю хризотил-асбеста приходится 96% мировой добычи асбеста. Почти все запасы сосредоточены в недрах Канады (50 млн т.), а также в ЮАР (8,5 млн т.), США (8 млн т.), Зимбабве (7 млн т.), Италии, Бразилии и Греции (по 5 млн т.). Кроме того промышленные месторождения асбеста имеются в Китае и Югославии (10 млн т.) [29]. Именно амфиболовый асбест из месторождений, расположенных в Италии, Южной Африке и Финляндии, Франции широко использовался в прежние годы в Европе. 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. [30, 31, 32]. Учитывая, что в 1984 г. СССР занимал первое место в мире по производству асбеста (2,3 млн т.), следует ожидать схожего пика заболеваемости в то же время и в России [33].

### 1.3. Производство асбеста в России

Мы проанализировали, что происходит с асбестодобывающей промышленностью в России за последние 5 лет. Россия входит в число трех крупнейших производителей хризотилового асбеста [28,34] (Рис.1).



**Рисунок 1** — Производство асбеста в 2012 году (в 1000 т). Источник: Геологическая служба США.

Также Китай, Казахстан, Бразилия, Канада и Индия по-прежнему добывают и перерабатывают большое количество этого минерала. Ниже в таблице 1 указана динамика производства асбеста в России.

**Таблица 1.** — Динамика производства хризотил-асбеста в России по годам (тыс. т.) [28].

Год	Всего по России	«Оренбургские минералы»	«Тува-асбест»	«Урал-асбест»
2005	997,25	460,25	5,4	531,6
2006	1045,8	516	2,5	527,3
2007	1025,5	518,2	4,2	503,1



**Применение асбеста в России.** В России имеются месторождения асбестов серпентиновой и амфиболовой групп. По данным US Geological Survey, в 2000 г. Россия потребила 447 тыс. т. асбеста или 3,4 кг на душу населения в год, а произвела 804,800 тыс. т. В 2003 г. производство асбеста в России составило 878 тыс. тонн (по данным Mineral Yearbooks). Таким образом, асбест продолжает широко использоваться в строительной практике и являться основным этиологическим фактором развития злокачественной мезотелиомы плевры.

#### **1.4. Биология развития мезотелиомы плевры. Хромосомные aberrации.**

##### **Ангиогенез и патологический клеточный путь развития**

В последние годы были зарегистрированы некоторые молекулярные изменения при мезотелиоме плевры, которые могут привести к прогрессированию опухоли и нарушению нормального клеточного цикла, в том числе ингибирование апоптоза, неоангиогенез и многие другие. Некоторые из этих изменений могут быть вызваны воздействием асбестовых волокон непосредственно на мезотелиальные клетки, влиянием гормонов и цитокинов, высвобожденных в окружающие ткани в ответ на повреждение мезотелиальных клеток, влиянием вирусно-закодированных белков и потери нормальной функции белка из-за повреждения ДНК. Факт, что контакт с асбестом является этиологическим фактором развития ЗМП, был доказан в экспериментальных исследованиях Wagner J.C. [36], Шабада Л.М [37] и рядом советских ученых, когда при внутриплевральном введении асбеста любого вида у 66% животных образовывалась ЗМП [38, 39]. При этом гистологический тип опухоли не отличался от мезотелиомы человека [40].

Точный механизм, посредством чего волокна асбеста могут вызвать мезотелиому, неясен. В культуре ткани, асбестовые волокна могут вызвать мутагенные события, в том числе разрыв ДНК и мутации за счет производства гидроксильных радикалов и супероксид-анионов, и изменить морфологию хромосом и ploидность клеток путем механического вмешательства во время митоза. Кроме того, макрофаги производят ДНК-поврежденные оксидрадикалы

после фагоцитоза волокон асбеста, а также вырабатываются лимфокины, которые могут снижать иммунный ответ. Подавление иммунитета асбестом, по-видимому, связано, главным образом с гиперактивацией регуляторных Т-клеток (T-reg), гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ-10) и фактора некроза опухоли (ФНО- $\beta$ ). Это приводит к подавлению Т-клеток класса CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, а также природных киллеров (NK-лимфоцитов) [41, 42]. Поверхностный клеточный рецептор - антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4, CD152), приводит к активации Т-лимфоцитов. Происходит гиперэкспрессия CTLA-4, что ведет к ослаблению иммунной реакции.

Существуют природные лиганды для связывания с активными CTLA-4 - это белки CD80, CD86. Они вызывают развитие отрицательного регуляторного сигнала в Т-лимфоцитах, что повышает общий и противоопухолевый иммунитет. На блокировку CTLA-4 направлена таргетная противоопухолевая иммунотерапия [43, 44].

Волокна асбеста также вызывают выработку цитокинов и факторов роста вследствие воспалительной реакции, что приводит к пролиферации мезотелиальных клеток. Они могут быть посредником трансформации экзогенной плазмидной ДНК клеток обезьян и аналогичным образом обезьяний вирус SV40 действует на трансформацию клеток мыши [45]. Причастность вируса SV40 в патогенезе мезотелиомы плевры все еще остается спорной [46]. Однако этот вирус вызывает развитие мезотелиомы у хомяков, и, как уже говорилось, 60 % человеческих мезотелиом содержат и экспрессируют SV40.

В эпителиальных клетках трахеи хомяка, кроцидолитовые волокна вызвали увеличение экспрессии ядерного фактора (NF $\kappa$ B), фактора транскрипции, который регулирует экспрессию генов и пролиферацию клеток [47]. Кроцидолит также вызывает изменения окислительно-восстановительных реакций, которые приводят к активации NF $\kappa$ B и усилению активности про-воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и интерлейкин-8 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  [48].

Длительное запаздывание в развитии мезотелиомы объясняется тем, что требуется накопление многократных генетических нарушений. Хромосомное повреждение может произойти, когда волокна асбеста взаимодействуют непосредственно с митотическим аппаратом клетки или они могут действовать на клеточную пролиферацию, что позволяет спонтанным генетическим мутациям происходить бесконтрольно в течение долгого времени.

Хотя никакие конкретные хромосомные аномалии не характеризуют мезотелиому, и, несмотря на сложности численных и структурных изменений кариотипа при мезотелиоме, количество повторяющихся аномалий были найдены. Они включают моносомию для хромосомы 4 и частично для хромосомы 22, полисомию для хромосомы 5, 7 и 20 и потерю плеча в хромосомах 1 p21-p22, 3 p21, 6 p15-q21, 9 p21-p22 и 22 q12 [49, 50, 51]. Это дает нам возможность предполагать, что опухолевые гены супрессоры для развития мезотелиомы могут находиться в этих локусах.

Делеция хромосом 9 p13-p22 наблюдается при цитогенетическом анализе в 50% случаев мезотелиомы плевры. Три предполагаемых опухолевых супрессора генов (p14, p15 и p16) расположены в этом регионе. P16 часто встречается измененным в клеточных линиях мезотелиомы (гомозиготные делеции в 85% из 40 клеточных линий), но менее часто в первичной опухоли (22% из 23 образцов опухоли) [52]. Примерно в 70% из 50 случаев ЗМП обнаруживается со-делеция p15 и p16 по реакции FISH, которая была 100% в саркоматоидных случаях (21 из 21) [53]. Отсутствие или изменение генов p16 и p14 может играть важную роль в трансформации и пролиферации клеток ЗМП.

Эти находки предполагают, что гены-супрессоры p14, p15 и p16 или другие соседние гены, находящиеся в хромосоме 9p, являются важными мишенями для развития этой опухоли.

Клетки ЗМП продуцируют и отвечают на многие аутокринные факторы роста, такие как: гепатоцитный фактор роста – HGF [54], эпидермальный фактор роста – EGF [55], тромбоцитарный фактор роста А и В – PDGF [56],

трансформирующий фактор роста [57] и ангиогенные факторы, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF [58].

### 1.5. Эпидемиология

Злокачественная мезотелиома чаще возникает у людей старше 50 лет в соотношении мужчины и женщины 6:1. В последние десятилетия ЗМП стала регистрироваться чаще.

Частота встречаемости заболевания мезотелиомой среди населения в разных регионах мира весьма неоднородна (таблица 2) [13,59].

**Таблица 2** — Распространенность злокачественной мезотелиомы плевры в мире.

Регион	Частота на 1 млн. населения	Предполагаемый максимум (годы)	Предполагаемое количество смертей
США	15	2004	72 000
Европа	18	2015-2020	250 000
Великобритания	33		
Голландия	30		
Германия	15		
Япония	7	2020	103 000
Австралия	40	2015	30 000

Так, в США уровень заболеваемости мезотелиомой у мужчин выше, чем у женщин, в соотношении 9:1, а в Великобритании, Франции и Австралии, это соотношение ниже [60, 61]. Заболеваемость мезотелиомой в общей группе в США составляет 15 случаев на миллион в год [59, 62, 63]. Среди североамериканских мужчин данное заболевание встречается гораздо чаще – 20 случаев на миллион в год. Здесь показатель заболеваемости постепенно увеличивался до начала 90-х гг. XX столетия и достиг максимума, а в последние годы даже уменьшился, что связывают с запретом использования асбеста. Частота выявления мезотелиомы в США и Канаде отлична от Австралии, Франции и Великобритании, где количество заболевших значительно выше и продолжает увеличиваться [64].

Например, в Австралии в 1993–1997 гг. отмечено в среднем 23 случая заболевания на миллион среди мужчин и 3 случая на миллион среди женщин [66]. В 2000 г. было выявлено уже 60 случаев на миллион у мужчин и 11 случаев на миллион у женщин [67]. В Европе частота возникновения ЗМП составляет 18-20 случаев на миллион в год с большой территориальной вариацией [68]. В Японии 7: 1 000 000 жителей в год. [60, 64].

По прогнозам, пик заболеваемости мезотелиомой в Западной Европе будет наблюдаться в 2015 – 2030 гг. [69]. В Великобритании смертность от мезотелиом достигнет максимума к 2015–2020 гг., при уровне заболеваемости 2000 человек в год [70]. Несмотря на запрет использования асбеста в Европе в 2005 году, эпидемиологический прогноз показывает, что до 70 000 новых случаев заболевания могут возникнуть в течение ближайших 20 лет [71], и до 250 000 случаев в течение последующих 30 лет [60, 64].

В России эпидемиология данной опухоли изучается мало. В нашей стране показатель заболеваемости мезотелиомой плевры составляет 0,2 на 100 000 населения у мужчин и 0,1 — у женщин [62, 72]. В Алтайском крае наблюдается выраженная тенденция роста заболеваемости мезотелиомой. Если в 90-х годах первично выявленные злокачественные мезотелиомы составляли 10—12 случаев в год, то начиная с 2000 г. их регистрируется более 25. Это главным образом обусловлено улучшением диагностики, однако, на наш взгляд, это может быть связано с реальным увеличением числа пациентов с этой патологией [73].

В 2014 году была опубликована совместная работа при участии компании Lilly, посвященная ретроспективному анализу характеристики пациентов со ЗМП в Российской Федерации [74]. В исследовании участвовали 10 различных НИИ онкологии, включая РОНЦ им. Н.Н Блохина (Москва), Научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону) и Научный онкологический институт им. Н.Н.Петрова (Санкт-Петербург). Анализированы 112 пациентов в за 2001-2013гг. Средний возраст составил  $60,0 \pm 10,87$  лет. Женщин было 42%, мужчин – 58%. Вредные факторы производства выявлены у 21 пациента (18%), а наличие контакта с асбестом в 10/112 случаев (8,9%), контакт с эрионитом у 8/112 (7,1%).

50% больных 56/112 отмечали курение в анамнезе или курили в настоящее время. Продолжительность периода курения составила  $25,3 \pm 13,25$  лет. На момент постановки диагноза I-II стадия заболевания была зарегистрирована у 31 пациента (27,6%), III-IV стадия у 81 (72,4%). Статус ECOG 0 оценен в 16 случаях (14,3%), ECOG 1 – в 46 (41,1%), ECOG 2 – у 30 (26,8%) и ECOG 4 в 1 случае (0,9%). Таким образом, в России ЗМП в большинстве случаев диагностируется на распространенной стадии и в 80% не определяется отчетливая связь с вредностями на производстве [75].

### **1.6. Клинические проявления злокачественной мезотелиомы плевры.**

В ранней стадии ЗМП растет в виде гранул, узелков или хлопьев на висцеральной и/или париетальной плевре. Затем плевра утолщается, узелки увеличиваются. Опухоль может иметь вид плотного инфильтрата серозной оболочки (толщиной до 2-3см) на ограниченном участке или распространяющегося на весь париетальный и висцеральный листок плевры, окружая легкое в виде панциря. В начальных стадиях заболевания в плевральной полости скапливается большое количество серозного или геморрагического экссудата. Увеличение массы опухоли, инфильтрация межреберных мышц, диафрагмы, диафрагмального нерва приводят к уменьшению объема пораженного гемиторакса. В поздних стадиях она также инфильтрирует перикард, сердце, печень, легкое, контрлатеральную плевру. Мезотелиома склонна к быстрой диссеминации по лимфатическим щелям серозной оболочки, что реализуется в виде опухолевого «лимфангита» и мелких просовидных высыпаний. Возможны имплантационные метастазы. Характерно метастазирование в регионарные лимфатические узлы.

На протяжении многих лет врачи считали ЗМП локализованной болезнью с ограниченной способностью гематогенно метастазировать в другие части тела. Тем не менее, в 2012 году при анализе 318 случаев с мезотелиомой было показано распространение заболевания не только на противоположную сторону грудной клетки, но и на отдаленные участки: печень (31,9%), почки и надпочечники (31%),

селезенка (10,8%), легкие (6%), щитовидную железу (6,9%), головной мозг (3%), кости (3%) [76].

Возникновение и постепенное усиление болей в соответствующей половине грудной клетки - один из наиболее ранних и постоянных симптомов. В связи с частым вовлечением плевры, покрывающей диафрагму, и ее инфильтрацией боли иррадируют в надплечье и/или в плечо или в область живота. Иногда боль приобретает опоясывающий характер, симулируя межреберную невралгию, что связано с вовлечением в процесс межреберных нервов [77]. При локализации опухоли в области верхушечной плевры боль может иррадиировать в лопатку, плечевой сустав, руку и шею. В ряде случаев развивается синдром Горнера.

При ЗМП часто отмечается сухой кашель, редко с мокротой. Кашель прогрессирует, приобретая мучительный характер, в терминальных стадиях. Возможна примесь крови в мокроте.

Одышка возникает в связи с наличием жидкости в плевральной полости, опухолевой инфильтрацией легкого, ограничением подвижности диафрагмы и грудной стенки в результате опухолевой инфильтрации. При этом одышка не исчезает в покое и после эвакуации жидкости.

Боль в области сердца, тахикардия, легочная и сердечная недостаточность, синдром сдавления верхней полой вены, осиплость и дисфагия возникают при распространении опухоли на средостение.

Субфебрильная температура с периодическими подъемами до 37-38°C встречается, главным образом, у больных диффузными формами мезотелиомы.

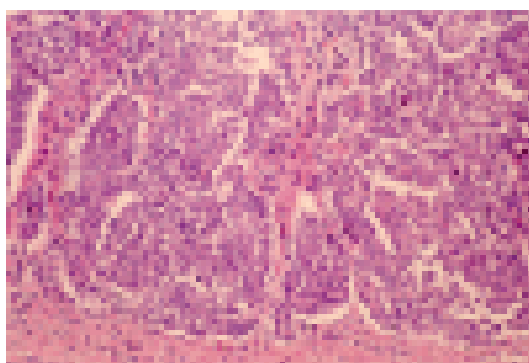
Возможно возникновение гипогликемии, гиперкоагуляции и гипертрофической остеоартропатии [78]. Плевральный выпот бывает у 60-80% больных, но постепенно рост опухоли может привести к полной облитерации плевральной полости [79]. Большое количество жидкости и быстрые темпы ее накопления - неблагоприятные прогностические признаки. По мере прогрессирования заболевания количество жидкости уменьшается, а ее эвакуация все более затрудняется. Геморрагический и серозный экссудат встречается одинаково часто.

Также отмечаются симптомы общей опухолевой интоксикации, такие как: слабость, анорексия, потеря массы тела, повышенная утомляемость [80, 81].

Продолжительность жизни большинства больных не превышает двух лет с момента выявления заболевания. Медиана выживаемости колеблется от 7 до 17 месяцев от момента постановки диагноза [82].

### **1.7. Диагностика злокачественной мезотелиомы плевры**

По гистологической классификации ВОЗ (1999) [83], злокачественные мезотелиомы делятся на эпителиоидные (до 70%), саркоматоидные (7-20%) и смешанные (бифазные 20-25%). Более наглядно это представлено на рисунках 2,3 и 4.

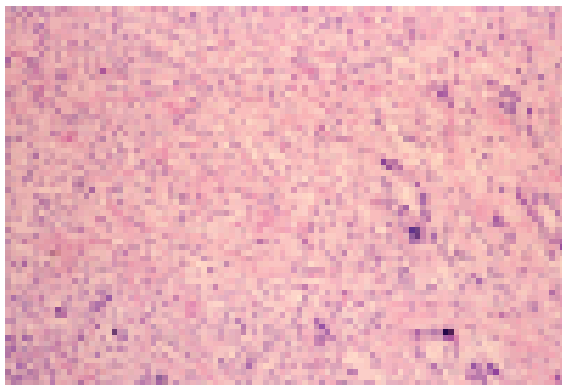


**Рисунок 2.** —Микрофотография эпителиоидной мезотелиомы (окраска гематоксилином и эозином). Папиллярно-трубчатая структура.



**Рисунок 3.** — Микрофотография саркоматоидной мезотелиомы (окраска гематоксилином и эозином). Распространение клеток Шпинделя имитирует истинную саркому.





**Рисунок 4.** — Микрофотография бифазной мезотелиомы (окраска гематоксилином и эозином). Особенности эпителиоидной мезотелиомы и саркоматоидной мезотелиомы смешиваются в пределах одной опухоли.

Наиболее неблагоприятным является саркоматоидный вариант опухоли [84]. Клинически у большинства пациентов регистрируется локально распространенная стадия заболевания (ст. III- 40%), диссеминированный процесс диагностируется в 35% - ст. IV, а начальная стадия болезни – лишь у 25% пациентов (ст. I-II).

Из-за отсутствия точных диагностических методов скрининг злокачественной мезотелиомы плевры, даже в группах риска, в настоящее время проводить не рекомендуется [85, 86].

Были разработаны 2 сывороточных маркера: сывороточный мезотелин-связанный пептид и остеопонтин. Но из-за большого процента ложнопозитивных реакций, для скрининга в настоящее время биологические маркеры не используются [87, 88, 89].

Диагностика ЗМП основывается на современных возможностях лучевой визуализации опухолей. По современным представлениям диагноз не может быть установлен на основании обычных рентгенограмм. Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ПЭТ-КТ становятся стандартами диагностики [90]. КТ и МРТ играют важную роль в оценке распространенности опухоли по диафрагме, средостению, верхней части грудной клетки [91]. При неинвазивной стадии очень трудно провести различия между T1a, T1b и T2.

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 [92, 93]. Точность определения стадии опухоли составила 72%. По TNM точность определения T-категории – 63%, а N – лишь 35%.

В последнее время все чаще изучаются возможности применения флюорозезоксиглюкозы (ФДГ) ПЭТ-КТ в диагностике поражения плевры и в качестве контроля после проведенного лечения [94, 95].

Таким образом, все случаи мезотелиомы плевры после клинических и лучевых методов диагностики требуют морфологического подтверждения диагноза, а у пациентов, которым запланировано оперативное лечение, целесообразно использовать инвазивные методы стадирования.

### **1.7.1. Инвазивные методы диагностики и стадирования**

Биопсия париетальной плевры с помощью иглы Abrams с гистологическим исследованием биоптата по чувствительности (в среднем 50%) не сильно превосходит цитологическое исследование. Чувствительность тонкоигольной биопсии составляет 52–57%, а чувствительность игловой биопсии под контролем КТ/УЗИ – 86% [13, 96, 97]. 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.

Торакоскопическая диагностика позволяет получить достаточное количество материала под визуальным контролем, помогает в уточнении стадии заболевания и оценке резектабельности опухоли, дает возможность одномоментного выполнения плевродеза, а также характеризуется минимальной

частотой осложнений (< 1%). По данным различных авторов, торакоскопия позволяет верифицировать диагноз в 98,4% случаев [98]. При невозможности выполнения торакоскопии для верификации диагноза используется открытая биопсия опухоли, которая обладает еще более высокой точностью – 99% [99, 100].

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.

**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 [101, 102].

**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 [103].

Медиастиноскопия и лапароскопия были использованы Rice D. et al. у 118 больных с мезотелиомой плевры, признанных резектабельными по данным лучевых методов исследования [104]. Инвазивные методы стадирования выявили IV стадию заболевания (T4N3M1) у 13% пациентов, что позволяет сделать вывод о необходимости использования инвазивных методов стадирования перед оперативным лечением.

### **1.7.2. 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 25% [13, 105].

**Гистологическая верификация диагноза.** Морфологическая диагностика мезотелиомы плевры сложна, особенно в плане дифференциального диагноза с метастазами по плевре рака молочной железы, легкого, почки, толстой кишки, яичников; с поражением плевры синовиальной саркомой. Диагноз обычно устанавливается по данным биопсии плевры (рекомендуется взятие не менее 10 кусочков ткани). Для точного определения гистологического типа опухоли необходимо иммуногистохимическое исследование. Мезотелиальные клетки могут быть дифференцированы от фибробластических и эпителиальных только при электронной микроскопии и иммунофенотипировании.

Иммуногистохимическая панель должна быть выполнена как в позитивном, так и в негативном окрашивании. Эпителиоидная мезотелиома типично позитивно окрашивается на кальретинин, цитокератин, опухоль Вильмса 1 и виментин (таблица 3).

Негативно - на карциноэмбрионический антиген, эстрагенные рецепторы и фактор-1 транскрипции щитовидной железы [106, 107].

**Таблица 3.** — Иммунологические данные в дифференциальной диагностике мезотелиомы плевры [108,109].

<b>Маркер</b>	<b>Мезотелиома</b>	<b>Аденокарцинома</b>
Кальретинин	+	-
Антиген WT-1	+	-
Цитокератин CK5/6	+	-
РЭА	-	+
TTF-1	- (никогда)	+
CD-15	- (никогда)	+
Виментин	+	-
мезотелин	+	-
WT-1	+	-
Вср-Ер4	-	+
ЕМА	+	-

Основная цель при определении стадии мезотелиомы плевры - определение прогноза, а также выявление больных, у которых возможно хирургическое лечение. Наиболее широко используется классификация Международной группы

по изучению мезотелиомы (the International Mesothelioma Interest Group - IMIG), представляющая собой видоизмененную классификацию TNM (таблицы 4, 5) [110, 111].

**Таблица 4.** — Стадирование мезотелиомы плевры по системе TNM (8 версия).

	T1	Ипсилатеральная париетальная плевра
IA	T1a	Нет поражения висцеральной плевры
IB	T1b	Висцеральная плевра, париетальная плевра, включающая медиастинальные и диафрагмальные поверхности.
II	T2	Ипсилатеральное легкое, диафрагма, сливающееся вовлечение висцеральной плевры
III	T3	Грудная фасция, медиастинальная клетчатка, частично грудная клетка, перикард
IV	T4	Контралатеральная плевра, брюшина, ребра, обширное вовлечение грудной клетки, средостение, миокард, бронхи, позвоночник, перикардит.
	Nx	Поражение регионарных лимфатических узлов не может быть оценено
	N0	Нет поражения лимфатических узлов
III	N1	Ипсилатеральные бронхопульмональные л/у, л/у корня легкого, перидиафрагмальные, перикардиальные, интеркостальные, внутренние грудные л/у.
	N2	Бифуркационные, ипсилатеральные л/у средостения или внутренние грудные лимфоузлы
IV	N3	Контралатеральные л/у средостения, внутренние грудные, надключичные, корень легкого и/или ипси/контралатерально
	M0	Нет экстраторакальных метастазов
IV	M1	Экстраторакальные метастазы

**Таблица 5.** —Стадирование мезотелиомы плевры по системе TNM 2009 г.

<b>Стадия</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-3	N0-2	M0
IV	T4	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0
	T1-4	N1-3	M1

Клинически стадирование мезотелиомы плевры базируется на проведении компьютерной томографии органов грудной клетки. Однако, интерпретация КТ изображений часто не соответствует классификации TNM.

### **1.8. Прогностические факторы**

The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) программа Национального Ракового института ретроспективно проанализировала 1475 пациентов, страдающих ЗМП, и показала, что возраст, пол, стадия заболевания, лечение, географическое расположение резидента являются очень важными прогностическими факторами [112, 113, 114, 115]. Основные прогностические факторы суммированы в таблица 6.

**Таблица 6. — Прогностические факторы при ЗМП.**

	Автор	N	Параметр	Благоприятный прогностический фактор	Неблагоприятный прогностический фактор
<b>CALGB</b>	Herndon	337	Возраст	<75 лет	≥ 75 лет
			Общее состояние	хорошее	плохое
			Боль в грудной клетке	Нет	Есть
			Число тромбоцитов	< 400 x 10 <sup>12</sup> /л	≥400 x 10 <sup>12</sup> /л
			ЛДГ	<500 Ед/л	≥ 500 Ед/л
			Гемоглобин	≥ 14.6 г/дл	< 11.2 г/дл
			Потеря веса	нет	есть
<b>EORTC</b>	Curran	204	ECOG	0	1-2
			Гистологический вариант	Эпителиоидный	Неэпителиоидный
			Пол	Женский	Мужской
			Достоверность диагностики	Точная	Возможная
			Лейкоциты	< 8,3x 10 <sup>9</sup> /л	≥ 8,3x 10 <sup>9</sup> /л
<b>EORTC</b>	van Meerberck	250	Стадия	I-II	III-IV
			Гистология	Эпителиоидный	Неэпителиоидный
			Время диагностики	< 50 дней	≥ 50 дней
			Тромбоциты	< 350 x 10 <sup>12</sup> /л	≥3500 x 10 <sup>12</sup> /л
			Боль	нет	есть
			Потеря аппетита	нет	есть
			Отклонение Hb от нормы*	< 1	> 1
*Hb – гемоглобин. Нормой считается 16 г/дл для мужчин и 14 г/дл для женщин					

Учитывая ряд благоприятных и неблагоприятных факторов прогноза, Европейская школа онкологов EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer и Группа по изучению рака и лейкемии CALGB - Cancer and Leukaemia Group В предложили использовать прогностическую оценочную систему для выявления групп риска (таблица 7) [116].

**Таблица 7.** — Группы риска для определения прогноза при ЗМП.

<b>Группа</b>	<b>Параметр</b>	<b>Медиана выживаемости мес. (ДИ)</b>	<b>1-летняя выживаемость (%)</b>	<b>2-летняя выживаемость (%)</b>
<b>CALGB</b>				
1	ECOG -0 Возраст <49лет Hb ≥14.6 г/дл	13.9 (11-31.4)	63 (46-77)	38 (23-55)
2	ECOG 1-2, боли нет, WBC < 8,3x 10 <sup>9</sup>	9.5 (6.9-14.7)	41 (26-57)	21 (10-37)
3	ECOG 0, Возраст ≥49 лет Hb < 14,6 г/дл или ECOG 1-2, WBC < 15,6x10 <sup>9</sup> боль есть, нет потери веса, Hb ≥12,3 г/дл	9.2 (7.5-10.5)	30 (23-37)	10 (6-16)
4	ECOG 1-2, WBC ≥8,3 но ≤15,6 x10 <sup>9</sup> Боли нет	6,5 (3,7-9,4)	25 (14-42)	6 (2-17)
5	ECOG 1-2, WBC ≥15,6 г/дл, боль есть Hb < 12,3 г/дл без потери массы тела или Hb < 11,2 г/дл+ потеря веса	4,4 (3,4-5,1)	7 (3-15)	0
6	ECOG 1-2, WBC ≥15,6 г/дл	1,4 (0,5-0,36)	0	0
WBC – общее число лейкоцитов				

По данным немецкого регистра мезотелиомы плевры с 1987 по 2000 гг. было зарегистрировано 4455 пациентов с данным заболеванием. Наиболее



значимыми благоприятными прогностическими факторами при анализе данных пациентов явились эпителиоидный тип опухоли, возраст моложе 60 лет и женский пол.

Медиана выживаемости у нелеченых больных составляет 6-9 месяцев, а 5-летняя выживаемость - 5% [117 - 119].

## **1.9. Лечение злокачественной мезотелиомы плевры**

### **1.9.1. Хирургическое лечение**

Стандартных подходов лечения для пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры не существует. Имеются различные взгляды среди хирургов об оптимальных вариантах операции, а также фундаментальные разногласия о роли оперативного лечения при ЗМП. По рекомендациям ESMO 2013 хирургический метод может быть частью иницирующего лечения для правильно подобранной группы пациентов (удовлетворительное общее состояние, ранняя стадия заболевания, функционально сохраненные пациенты без сопутствующих заболеваний, отсутствие сердечно-легочных нарушений, возраст моложе 65 лет). Саркоматоидный гистологический вариант опухоли и поражение лимфатических узлов N2 являются спорным фактором для хирургического вмешательства.

В основном применяется комбинация оперативного лечения с неоадьювантной химиотерапией или адьювантной химиотерапией, внутриплевральной химиотерапией и/или адьювантной лучевой терапией [120, 121, 122, 123, 124].

Хирургический этап лечения должен выполняться в крупном медицинском учреждении опытными торакальными хирургами как частью мультидисциплинарной команды, которая должна провести оценку риска и пользы каждого подхода. Не существует рандомизированных исследований, которые продемонстрировали бы преимущество выживания после хирургической резекции, хотя ряд исследований предлагали такой подход.

Радикальная экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП) с резекцией блока геми-диафрагмы и перикарда продемонстрировало пользу в отдаленных результатах, безрецидивной выживаемости у отдельных пациентов с благоприятным прогностическим индексом [125]. Обзор 83 пациентов, перенесших ЭПП, показала 15% 5-летнюю выживаемость [126]. Ряд других исследований суммирован в таблице 8.

**Таблица 8.** — Результаты пневмонэктомии при мезотелиоме плевры. (Обзор литературы. Giaccone G. 2002)

Авторы, год	Число больных	2-х летняя выживаемость	Медиана выживаемости	Послеоперационная смертность
Vogt-Moycorf et al., 1987	55	-	10,2 мес.	5,5 %
Fuber et al., 1988	33	27 %	13,5 мес.	9 %
Da Valle et al., 1986	33	24%	13,3 мес.	9,1
Probst et al., 1990	111	-	9 мес.	6,3 %
Geroulunos et al., 1990	18	-	20 мес.	7 %
Rusch, Venkatraman, 1996	50	20 %	9,9 мес.	6 %
Ruffie et al., 1989	23	17%	9,3 мес.	14 %

Другой объем хирургического лечения как плеврэктомия/декортикация (П/Д) может быть так же эффективна, как и радикальная ЭПП, независимо от того имели ли пациенты раннюю или распространенную стадии заболевания, как показано в ретроспективном анализе. Этот вид операции не показал увеличение

выживаемости, но смог сократить рецидивы накопления плевральной жидкости лучше, чем плевродез тальком [127, 128].

У больных, перенесших плеврэктомию/декортикацию, локальные рецидивы были отмечены у 65%, в то время как после радикальной ЭПП рецидивы были отмечены у 66%, хирургические осложнения у 50% и смертность у 5% [129]. Результаты П/Д некоторых авторов с 1976 по 1993 гг. представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** — Результаты плеврэктомии при мезотелиоме плевры. Giaccone G. 2002

Авторы	год	Число больных	2-х летняя выживаемость	Медиана выживаемости
Wanebo et al.	1976	33 (16- сарком)	-	21 мес (11 мес.)
Law et al.	1984	28	32 %	20 мес.
Da Valle et al.	1986	23	-	11,2 мес.
Faber	1988	35	12 %	10 мес.
Achatzy et al.	1989	46	11 %	10 мес.
Ruffie et al.	1989	63	-	9,8 мес.
Brancatisano et al.	1991	45	21 %	16 мес.
Mc Cormack et al.	1992	95	35%	12,6 мес.
Rusch	1993	51	40 %	18,3 мес.

В литературе за последние 30 лет при сравнении двух хирургических подходов лечения не было отмечено существенных отличий в отдаленных результатах. Хотя послеоперационная смертность была в 2 раза выше в группе после ЭПП (таблица 10) [130].

**Таблица 10.** — Результаты хирургического лечения больных с мезотелиомой плевры. Обзор литературы 1976-2006 гг.

	Медиана выживаемости (мес.)	2-х летняя выживаемость	Послеоперационная смертность
Плеврэктомия	4,4-21	11-40%	6%
Плевропневмонэктомия	3,1-21	17-45%	5-14%

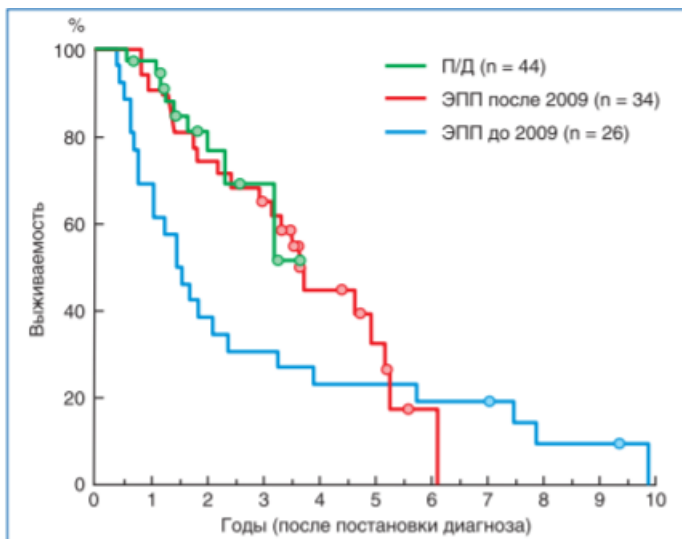
В ряде случаев возможно проведение трехкомпонентной терапии, сочетая и химиотерапию, и хирургическое лечение, и лучевое лечение [131]. Различные авторы изучали возможности мультимодального лечения операбельной ЗМП (таблица 11).

**Таблица 11.** — Результаты индукционной химиотерапии у больных операбельной мезотелиомой плевры (2004-2007 гг.).

Автор, год	n	Эпител. тип	ХТ	Число циклов	ОЭ %	ЭПП %	Адьюв. ЛТ %	БРВ (мес)	ОВ (мес)
Weder, 2004	19	74	GP	3	32	84	68	16.5	23
Flores, 2005	19	74	GP	4	26	42	42	-	19
Weder, 2006	61	69	GP	3	-	61	59	13.5	19.8
Rea, 2007	21	95	GC	4	33	81	71	-	25.5
Krug, 2007	75	80	PP	4	29	87	56	13.1	16.6

GP-гемцитабин и цисплатин, GC- гемцитабин и карбоплатин, PP- пеметрексед и цисплатин, ХТ – химиотерапия, ОЭ- объективный эффект, ЭПП – экстраплевральная плеврорезектомия, ЛТ – лучевая терапия, БРВ – безрецидивная выживаемость, ОВ – общая выживаемость.

Сочетание индукционных курсов химиотерапии пеметрекседом с цисплатином с последующей операцией и послеоперационной лучевой терапией СОД – 54Гр позволяют достичь медиану общей выживаемости до 43,3 месяцев и 2-х летнюю выживаемость у 77% больных [132]. Именно в данном исследовании уменьшение объема операции имело лучшие результаты в плане комплексного лечения (рисунок 5).



**Рисунок 5.** — Кривые выживаемости при ЗМП в зависимости от объема оперативного вмешательства.

**Плевродез** – представляет собой исключительно симптоматическую хирургическую методику [133]. У 70% больных с ЗМП отмечается повторное накопление выпота в течение 3-4 мес.

Показанием для плевральных пункций служит наличие выпота в плевральной полости выше уровня 2-3 ребра (счет спереди), выраженной одышки и явлений сердечно-легочной недостаточности. При наличии выпота без клинической симптоматики нет смысла проводить плевральные пункции и вводить те или иные препараты. Показанием к плевродезу является быстрое и значимое накопление плеврита, требующего проведения плевральной пункции более 3 раз в месяц.

Для создания плевродеза (облитерации плевральной полости) применяют различные агенты, включая антибиотики (тетрациклин, доксициклин, блеомицин), бактериальные агенты (*Corynebacterium parvum*, ОК432) и раздражители (тальк) [134, 135].

Применение плевросклерозирующих средств приводит к облитерации плевральной полости за счет асептического воспаления плевральных листков и их склеивания (слипания) и последующего сращения париетальной и висцеральной плевры с прекращением продукции плеврального выпота. Наиболее эффективным склерозантом остается тальк [136, 137, 138]. Введение его через плевральный

катетер в виде суспензии эффективно у 70-90% больных. Другой вариант - инсуффляция порошка талька во время торакоскопии [139].

### **1.9.2. Лучевая терапия**

Злокачественная мезотелиома плевры является чувствительной опухолью к лучевой терапии. Но доза облучения ограничивается необходимостью лечения всего гемиторакса и чувствительностью близлежащих органов. Интенсивно-модулированный метод лучевой терапии позволяет провести точное трехмерное картирование опухоли, снижая вероятность радиационного повреждения окружающих органов. Тем не менее, риск токсичности остается. В недавнем исследовании II фазы по изучению роли лучевой терапии в комплексном лечении ЗМП у восьми (30%) из 27 пациентов, отмечался постлучевой пневмонит [140]. Продолжается изучение оптимальных доз и режимов лучевой терапии в лечении ЗМП. Представляется, что стереотаксическая радиационная терапия, также называемая стереотаксическая абляционная лучевая терапией может быть наиболее перспективным методом лучевой терапии ЗМП [141].

Лучевая терапия может быть использована для лечения мезотелиомы плевры в двух случаях:

1. Как часть комплексного лечения для улучшения локорегионального контроля после резекции при ранней стадии болезни. Локальный продолженный рост опухоли после радикальной резекции при ранней стадии заболевания колеблется от 30% до 60%. Адьювантная лучевая терапия после плеврэктомии/декортикации улучшает локальный контроль роста опухоли в сравнении с историческими данными, но не улучшает общую выживаемость в сравнении с проведением только хирургического лечения. Но пациенты, которые получили дозу облучения более чем 40Гр, живут дольше. Таким образом, ЛТ после плеврэктомии остается не доказанной и не входит в стандартную схему лечения. Адьювантная лучевая терапия после радикальной экстраплевральной пневмонэктомии в дозе более чем 40Гр (средняя доза 54Гр) улучшает локальный

контроль роста опухоли и увеличивает продолжительность жизни, но только на ранних стадиях заболевания (I-II ст- 33,8 мес, IIIст-10мес.) [142, 143].

2. Паллиативно при распространенном заболевании. Рекомендуемая доза для облучения грудной стенки при болевом синдроме от прорастающей опухоли составляет 20-40Гр [144].

### 1.9.3. Химиотерапия.

**I линия химиотерапии.** При неоперабельной опухоли химиотерапия проводится только в качестве паллиативного лечения. Начало химиотерапии пациентов с функциональным статусом ECOG 0-1 не может откладываться и должно проводиться до появления клинических проявлений болезни [145]. Много лет мезотелиома плевры считалась слабочувствительной опухолью к химиотерапии. Этот метод лечения был предметом многих исследований II фазы [146, 147, 148].

В 80-х и 90-х годах чаще всего использовалась химиотерапия в монорежиме. Для этого применялись многие лекарственные средства, но их эффективность не превышала 26% (таблица 12).

**Таблица 12.** — Монохимиотерапия при мезотелиоме плевры. Сводные данные 1987-2001 гг. Giaccone G. 2002.

Препарат	Число клинических исследований	Число больных	ОЭ (%)
Доксорубицин	2	66	11
Фарморубицин	2	69	14
Митоксантрон	3	62	5
Ифосфамид	3	83	8
Иринотекан	1	28	0
Митомицин С	1	19	21
Цисплатин	3	73	18
Карбоплатин	3	88	11
Метотрексат (высокие дозы)	1	60	37
Триметрексат	1	52	12
Томудекс	1	37	21
5-фторурацил	1	20	5
Гемцитабин	3	60	12
Алимта	1	62	16

<i>Продолжение таблицы 12</i>			
Таксотер	2	41	15
Навельбин	1	29	24
Этопозид	3	111	6
Таксол	2	60	5
	Итого: 1020, учитывались работы с числом больных более 15		

Комбинированная же химиотерапия ассоциировалась с более высокой частотой объективных ответов (в 30-45% случаев), но не улучшала выживаемость (таблица 13) [149, 150, 151, 152, 153].

**Таблица 13.** — Комбинированная химиотерапия при мезотелиоме плевры. Сводные данные 1987-2011 гг.

Схемы ХТ	n	ОЭ (%)
Доксорубицин+ Циклофосфан	36	11
Доксорубицин+ Циклофосфан + ДТИК	60	17
Доксорубицин + Ифосфамид	40	23
Доксорубицин + Цисплатин	59	19
Доксорубицин + Цисплатин +Циклофосфан	23	30
Доксорубицин + Цисплатин + Митомицин С	24	21
Доксорубицин + Цисплатин + Блеомицин +Митомицин С	25	44
Фарморубицин + Ифосфамид	17	6
Цисплатин +Винбластин	20	25
Цисплатин + Митомицин С	35	26
Цисплатин + Интерферон $\alpha$	20	11
Цисплатин +Алимта	354	41-46
Томудекс + Оксалиплатин	58	26
Карбоплатин + Алимта	160	32-39
Гемцитабин + Цисплатин	214	16-48
Гемцитабин + Карбоплатин	120	20-35
Гемцитабин + Оксалиплатин	25	40

К тому же, опубликованное крупное рандомизированное исследование, показавшее отсутствие пользы в показателях общей выживаемости и качества



жизни при добавлении химиотерапии к активному симптоматическому лечению, поддержало мнение о неудовлетворительном контроле над данной опухолью [154].

Однако в 2003 году результаты двух основных исследований III фазы изменили представление о химиотерапии ЗМП [155, 156]. В исследовании Vogelzang N. при комбинировании пеметрекседа с цисплатином медиана выживаемости составила 12,1 месяцев, по сравнению с 9,3 месяцев при лечении цисплатином в монорежиме ( $p=0.02$ ). Изначально токсичность схемы пеметрексед/цисплатин была высокой, но добавление витамина B12 и дексаметазона позволило улучшить переносимость данного режима [157].

На основании вышеуказанного исследования комбинация пеметрексед/цисплатин остается лидирующей в I линии лечения ЗМП на протяжении последних 14 лет. Предусмотрена замена цисплатина на карбоплатин у ослабленных больных, при невозможности проведения гипергидратации и при высоком риске развития нефротоксичности. Оценка более 1700 пациентов, получавших пеметрексед с цисплатином или карбоплатином в рамках программы расширенного доступа, показала, что частота ответов составила 26,3% и 21,7% соответственно (таблица 14).

**Таблица 14.** — Алимта и Цисплатин (Карбоплатин) в лечении больных мезотелиомой плевры в I линии лечения [158].

	n	ПЭ	ЧЭ	ОЭ	мВДП мес.	1-летняя ОВ
Алимта 500 мг/м <sup>2</sup> Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>	843	15 (2%)	181 (24,3 %)	26,3 %	7	63,1 %
Алимта 500 мг/м <sup>2</sup> Карбоплатин AUC5	861	7 (0,9%)	156 (20,7 %)	21,7 %	6,9	64 %
Всего	1704	22 (19,7 %)	337 (19,7 %)	21 %		
ПЭ – полный эффект, ЧЭ – частичный эффект, ОЭ – объективный эффект, мВДП – медиана времени до прогрессирования, ОВ – общая выживаемость						

По мнению многих авторов, данная схема с применением карбоплатина значительно лучше переносится, чем с цисплатином и не уступает ей по эффективности (таблица 15) [159, 160, 161, 162, 163].

**Таблица 15.** — Эффективность комбинации алипта + карбоплатин в I линии лечения мезотелиомы плевры. Обзор 2006-2010 гг.

Авторы, год	Фаза изучения	Число больных	ОЭ (ПЭ+ЧЭ)	мОВ	мВДП
Ceresoli et al (2006)	II	102	18,6 %	12,7 мес	6,5 мес
Castagneto B. et al (2006)	II	76	25%	14 мес	8 мес
Santoro et al (2008) (international program)	II	861	21,7%	не установлена	6,9 мес
Katirtzoglou et al (2010)	II	62	29%	14 мес	7 мес

ПЭ – полный эффект, ЧЭ – частичный эффект, ОЭ – объективный эффект, мОВ – медиана общей выживаемости, мВДП – медиана времени до прогрессирования, ОБ – общая выживаемость

В качестве единственного агента пеметрексед в лечении ЗМП не показал существенных результатов: частота объективных ответов – 14,1%, медиана времени до прогрессирования – 4,7 мес, а медиана общей выживаемости – 10 мес [164], тем не менее он входит в рекомендации NCCN, как возможная опция при лечении ЗМП.

Как было сказано выше, другое значимое исследование van Meerbeeck J. сравнило аналогичный антифолатный препарат – ралтитрексед в комбинации с цисплатином с использованием цисплатина в монорежиме у 250 пациентов ЗМП. Преимущество в показателях общей выживаемости были схожими с теми, что отмечались при лечении пеметрекседом (11,4 месяцев по сравнению с 8,8 месяцами,  $p=0,048$ ). Хотя частота объективных ответов была ниже. Исследование оказалось недостаточным и, следовательно, не получило широкого использования в клинической практике.

Гемцитабин в настоящее время довольно широко используется для лечения ЗМП. В монотерапии его активность достаточно низка, но его комбинация с

цисплатином стала одним из стандартов лечения этого заболевания, несмотря на широкий разброс уровня эффективности, выявленной в разных исследованиях II-III фазы [152, 153, 164].

Изучалась неплатиновая комбинация наиболее активных препаратов: пеметрекседа с гемцитабином [165], но гематологическая токсичность в виде нейтропении 3-4 степени у 60% больных, включая фебрильную нейтропению у 10% и одним смертельным исходом, не позволяют проводить данную схему лечения у большинства пациентов, не имеющих возможность получать режим с препаратами платины.

По рекомендациям NCCN и RUSCO-2017 в первой линии лечения могут использоваться режимы пеметрексед/цисплатин (карбоплатин), гемцитабин/цисплатин (карбоплатин), винорельбин [166, 167, 168].

**II линия химиотерапии.** Стандартов II линии химиотерапии не существует. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что проведение второй линии химиотерапии может увеличить общую выживаемость по сравнению с только симптоматическим лечением. Так, при сравнении пеметрекседа во второй линии лечения с симптоматической терапией было показано увеличение частоты объективных ответов, контроля роста опухоли и безпрогрессивной выживаемости в группе, получающей пеметрексед [169]. Пациентам, которые отвечали на I линию химиотерапии пеметрекседом, возможна реиндукция данного режима, особенно, если был выраженный эффект и длительная ремиссия более 6 месяцев [170]. И, конечно же, изучался тот же дизайн исследования (пеметрексед/цисплатин в сравнении в цисплатином в монорежиме) во II линии, который вновь показал преимущество комбинированного лечения по сравнению с монорежимом цисплатином. Медиана общей выживаемости составила 15,3 мес против 12,2 мес соответственно [171].

Другие режимы химиотерапии II линии, показавшие свою эффективность, суммированы в таблице 16 [152, 172 - 180].

**Таблиц 16.— Эффективность химиотерапии II линии.**

Режим	Автор, год	ЧОО (%)	мОВ (мес.)
Винорельбин	Stebbing J, 2009	16	9,6
	Sorensen JB, 2012	7	4,5
Гемцитабин/винорельбин	Zucali PA, 2008	10	10,9
Гемцитабин	Zauderer MG, 2014	2	4,9
Гемцитабин/эпирубицин	Okuno SH, 2008	13	9,3
Иринотекан/цисплатин/митомицин	Fennell DA, 2007	20	7,3
Гемцитабин/цисплатин	Nowak A, 2002	47	11,2
	Castagneto B, 2005	25	14
	Arrieta O, 2014	53,8	20,8
	(иссл.NCT01869023)		

Таким образом, многие лекарственные средства изучались во второй линии лечения, но ни один из них не показал преимущества перед другими.

Рассматривая вопрос о химиотерапии пеметрекседом, нельзя не затронуть такой немаловажный момент, как механизм его действия на опухолевую клетку. Тимидилатсинтетаза является одним из ключевых ферментов, контролирующих репликацию ДНК [181]. Этот фермент ускоряет превращение дезоксиуридина монофосфата в дезокситимидин монофосфат, который является единственным источником синтеза тимидина, начальным предшественником для репликации ДНК. ТС является мишенью для ингибирования некоторых противоопухолевых препаратов, в частности 5-фторурацила и томудекса [182].

Механизм действия пеметрекседа заключается в угнетении активности основных фолатзависимых ферментов: тимидилатсинтетазы (ТС), дегидрофолатредуктазы (ДФР) и глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазы (ГАРФТ), которые участвуют в биосинтезе тимидина и пуриновых нуклеотидов *de novo*. Транспорт пеметрекседа к клетке происходит за счет переносчика фолатов и транспортных систем мембранного протеина, который связывает фолаты. Попав в клетку, пеметрексед быстро трансформируется в полиглутаматные формы при участии фермента фолилполиглутаматсинтетазы. Полиглутаматные формы аккумулируются в клетках и являются более сильными ингибиторами ТС и ГАРФТ. Полиглутамация — процесс (зависящий от времени и концентрации), который происходит в

опухолевых клетках и в меньшей степени — в нормальных тканях. Метаболиты полиглутамата имеют более продолжительный внутриклеточный период полувыведения, что приводит к более продолжительному действию препарата в опухолевых клетках. Пеметрексед оказывает противоопухолевое действие главным образом за счет ингибирования ТС. В доклинических исследованиях показано, что опухоли с высоким уровнем ТС устойчивы к пеметрекседу [183, 184]. Некоторые ретроспективные исследования установили связь между низкими уровнями ТС и лучшими клиническими результатами химиотерапии на основе пеметрекседа [11, 185, 186, 187]. Из-за ретроспективного характера исследований, проведенных без групп сравнения, не было возможности подтвердить, является ли уровень ТС прогностическим маркером эффективности химиотерапии на основе пеметрекседа.

#### 1.9.4. Таргетная терапия

Ряд таргетных препаратов использовался для лечения мезотелиомы плевры (таблица 17). Однако нет ни одного с молекулярно специфичным механизмом действия для данной опухоли.

**Таблица 17.** — Таргетные препараты при мезотелиоме плевры. Обзор литературы 2000-2014 гг. [188].

Мишень	Препарат	Фаза	N	ОЭ (%)	мБРВ (мес.)	мОВ (мес.)
EGFR	Гефитиниб	II	43	4	2,6	6,8
EGFR	Эрлотиниб	II	63	0	2,0	10
EGFR, VEGFR	Эрлотиниб + бевацизумаб	II	24	0	-	10
PDGFR	Гливек	II	54	0	-	-
Bcr-Abl TKI	Иматиниб	II	400	0	2,3	13
VEGF	Цисплатин+ Гемцитабин+ Бевацизумаб	II	46	25	6,9	15,6
Flk-1/KDR	Семаксиниб	II	23	11	-	12,3
m-TOR	Эверолимус	II	43	-	-	5
VEGF, TNF	Талидомид	II	40	27,5	-	7,6
VEGFR-1	Ваталаниб	II	47	6	4,1	10,0
VEGFR-2	Сорафениб	II	50	6	3,6	9,7

<i>Продолжение таблицы 17</i>						
VEGFR-1,2,3	Сунитиниб	II	17	0	2,8	8,3
RET, c-kit	Ранпирназа	II	105	5,0	3,4	5,0
т-РНК	Ранпирназа vs Доксорубицин	III	154	-	-	8,4
Гистондиацетилаза	Вориностат	III	329	1	-	8
VEGF	Цедираниб	II	47	9	2,6	9,5
TNF	NGR-hTNF	II	43	2	2,8	12,1
Протеосома 26S	Бортезомиб	II	23	5	2,1	5,8

**Ингибиторы патологических сигнальных путей.** К сожалению, применение иматиниба (Гливек), гефитиниба (Иресса), эрлотиниба (Тарцева) и вориностата показало неудовлетворительные результаты [189 - 192]. Низкая экспрессия c-kit и отсутствие общей мутации EGFR, которые отвечают за чувствительность опухоли на гефитиниб при немелкоклеточном раке легкого, могут объяснить устойчивость мезотелиомы плевры к использованию иматиниба и тирозинкиназных ингибиторов EGFR [193, 194]. Garland с коллегами предположили, что нехватка фосфорилирования Akt и низкая экспрессия PTEN в каскадном пути Akt EGFR, наблюдаемого при иммуногистологическом анализе 64 пациентов, леченных эрлотинибом, может быть механизмом клинического сопротивления при мезотелиоме плевры [195].

Исследуется ряд других препаратов с различными механизмами действия и в различных линиях лечения ЗМП: довитиниб (агент TKI258, исследование NCT01769547) [196], цитуксимаб (агент IMC-A12, исследование NCT01160458) [197], препарат PF-03446962 (Pfizer) [198], препарат NGR-hTNF-рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли [199, 200], траметиниб и ингибитора FAK GSK2256098 [201]. Но опубликованных данных по данным исследования пока нет.

Продолжается набор пациентов в клиническое исследование (NCT01358084) II фазы с низкой дозой NGR-hTNF- $\alpha$  по сравнению с плацебо в качестве поддерживающей терапии у пациентов с диссеминированной ЗМП после лечения пеметрексом.

**Антиангиогенные препараты.** ЗМП имеет более высокие уровни экспрессии VEGF, чем другие солидные опухоли [202]. Оценивались некоторые антиангиогенные препараты, например, ваталаниб [203], талидамид [204] и цедираниб (агент AZD2171) [205]. Но отдаленные результаты выживаемости были неутешительными.

Подала большие надежды бевацизумаб [206, 207]. На ASCO 2015 группа французских ученых во главе с Dr. Gerald Zalzman представила данные изучения бевацизумаба в комбинации с пеметрекседом и цисплатином в 1 линии лечения 448 пациентов неоперабельной мезотелиомой плевры. Медиана общей выживаемости для пациентов, получавших бевацизумаб, составила 18,6 месяцев (15,9-22,6мес.) по сравнению с 16,1 месяцами (14,0-17,9 мес.) у пациентов, которым проводилась стандартная химиотерапия без бевацизумаба. В группе с применением бевацизумаба 45 пациентов прожили более 30 мес., а в сравниваемой группе такого же результата добились лишь у 36 пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 9,6 месяцев в сравнении с 7,5 мес. соответственно.

Но до сих пор препарат не зарегистрирован для лечения ЗМП.

Нинтеданиб (агент BIBF 1120) представляет собой ингибитор тройного действия. Это лекарственное средство нацелено на VEGFR 1-3, FGFR 1-3 и PDGFR  $\alpha$  и  $\beta$ . В исследовании II фазы LUME-Meso, в которое включались пациенты с неоперабельной ЗМП, комбинация нинтеданиба с режимом пеметрексед/цисплатин продемонстрировала значимое клиническое преимущество по сравнению с комбинацией плацебо с режимом пеметрексед/цисплатин. Это выразилось в достоверном улучшении ВВП (9,4 в сравнении с 5,7 месяцев,  $p = 0,0174$ ). Предварительные результаты оценки общей выживаемости (ОВ) также указывают преимущество добавления нинтеданиба к стандартной терапии (18,3 в сравнении с 14,5 месяцев,  $p = 0,4132$ ) [208]. Продолжается набор в исследование III фазы по изучению нинтеданиба при эпителиоидном типе ЗМП.

### 1.9.5. Иммуноterapia

Существует концепция иммунного контроля роста опухоли, согласно которой клетки иммунной системы могут влиять на рост и прогрессию злокачественного новообразования путем развития локального воспаления, цитолизом (продукцией специфических антител к опухоль-ассоциированным антигенам), цитолиза опухолевой клетки посредством NK-, NKT-клеток, CD8+ Т-лимфоцитов [209]. Однако опухолевые клетки способны подавлять направленный иммунный ответ, используя различные механизмы. Один из таких механизмов основан на передаче ингибирующего сигнала от рецепторов CTLA4 или PD1 на CD8+ Т-лимфоцитах к опухолевым клеткам, что вызывает ускользание от иммунного ответа [210]. Суть противоопухолевой иммунотерапии сводится к блокированию так называемых ингибирующих иммунологических контрольных точек (Immunological checkpoints) [211].

Иммунологические контрольные точки — это система рецепторно-лигандных взаимодействий, которые участвуют в регуляции активации иммунного ответа, модулируют его, ограничивают вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях, а также препятствуют запуску аутоиммунных реакций [212]. Рецептор программированной клеточной смерти PD1 экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов, играя в норме важную роль в поддержании иммунного гомеостаза [213]. На поверхности же опухолевой клетки есть специфический белок-лиганд к этому рецептору – PD-L1 и PD-L2. При их взаимодействии подавляется токсическая активность Т-клеток, и опухоль уходит от иммунного ответа [214, 215].

Н. Nishimura и соавт. в 1999 г. впервые в своей работе *in vivo* на мышах, дефицитных по PD1, продемонстрировали, что PD1 может выступать как блокатор иммунного ответа, вовлеченного в процесс уклонения множества опухолей от распознавания иммунной системой [216].

При различных злокачественных опухолях (меланома, рак легкого, рак почки и т.д) отмечается гиперэкспрессия протеина PD-L1 [217, 218, 219].



Большинство исследований было проведено на всежзамороженных образцах. Большой проблемой является недостаточная стандартизация методов определения экспрессии PD-1 и PD-L1 из-за отсутствия подходящего человеческого анти-PD-L1-антитела, которое может окрашивать PD-L1 на фиксированном материале. Последние клинические исследования показали, что PD-L1 определяется у 40% пациентов с ЗМП с использованием 5H1 антител [220]. Не ясно, какой набор диагностических антител является оптимальными, нужно ли исследовать клетки опухоли или, кроме опухоли, учитывать иммунные клетки в окружающей строме. Собственные PD-L1 антитела были разработаны для каждого конкретного лекарственного средства (Ниволумаб, Пембролизумаб и Атезолизумаб), каждые с собственной технической спецификой и определением уровня позитивности [221 - 224].

Возможности иммунотерапии ЗМП обсуждались на Конгрессах ESMO 2014-2016 гг. Около 20% пациентов со ЗМП имеют опухолевые клетки, экспрессирующие белок PD-L1. Экспрессия данного белка ассоциирована с плохим прогнозом. Dr Susana Cedres проанализировала 119 образцов опухоли пациентов со ЗМП после проведенной ЭПП [225]. 20,7% пациентов имели позитивную экспрессию данного протеина. Из них 18,7% показали гиперэкспрессию, 25% - умеренную экспрессию и у 56,2% пациентов экспрессия PD-L1 была незначительной.

Пациенты, которые были негативны в отношении активности PD-L1, имели показатель выживаемости на 11 месяцев дольше, чем пациенты, которые имели позитивный ответ на экспрессию PD-L1 (медиана выживаемости 16,3 против 4,79 месяца соответственно).

Таким образом, предполагалось, что популяция пациентов с позитивной экспрессией PD-L1 может получать таргетную иммунотерапию, направленную на ингибирование PD-L1 [226].

Другой мишенью иммунологических таргетных препаратов может быть блокировка CTLA-4 –цитотоксического Т-лимфоцита. В исследовании II фазы у пациентов со ЗМП поздней стадии применяли *тремелимуаб* – моноклональное

антитело подкласса IgG2 [227]. Частичная регрессия опухоли отмечена у 2 пациентов. Контроль заболевания у 9 (31%) пациентов. Медиана времени без прогрессирования (мВБП) для всех пациентов составила 6,2 месяца, а медиана общей выживаемости – 10,7 месяцев. Уровень 1-летней выживаемости составил 48,3%, а 2-летней – 36,7%.

Аматуксимаб (MORAb009) представляет собой полностью гуманизированное, высокоаффинное моноклональное химерное антитело, нацеленное на мезотелин. Он показал преимущество в доклинических исследованиях и хорошо переносился при изучении фазы I с низкой частотой иммуногенности [228].

Продолжаются клинические исследования по оценке иммунной терапии на основе вакцин WT1. (NCT01265433) [229].

Также продолжают исследования эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии лечения в сравнении со стандартной химиотерапией ЗМП (BMS-936558 Ca209-743), а также атезолизумаба в монорежиме в качестве поддерживающей терапии пациентам, исчерпавшим возможности химиотерапии (MO29518).

Результаты предварительных исследований, доложенных на ASCO-2017, показали, сравнительный анализ эффективности и безопасности терапии ниволумабом с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба во I-II линиях терапии после стандартной химиотерапии на основе пеметрекседа. В исследование было рандомизировано 125 больных. Показатель частоты объективных ответов (ЧОО) составил 18,5% [8,2-28,9%] в группе ниволумаба (n=9/54) и 25,9% [14,2-37,6%] в группе исследуемого режима (n=14/54). Медиана общей выживаемости составила 10,4 мес. в группе монотерапии ниволумабом и не была достигнута в группе комбинированной терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования была 4,0 мес. и 5,6 мес. соответственно. Нежелательные явления чаще всего встречались в группе комбинированной терапии. Так, независимо от степени тяжести, их частота составила 86,9% и 77,8% соответственно. Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 18% больных в группе

комбинированной терапии и 9,5% пациентов в группе монотерапии. У 3 участников в группе исследуемого режима был зарегистрирован летальный исход, обусловленный проводимым лечением (метаболическая энцефалопатия, фульминантный гепатит, острая почечная недостаточность) [230].

В настоящее время нет ни одного таргетного или иммунного препарата, зарегистрированного для лечения ЗМП.

Подводя итоги всего вышесказанного, можно, к сожалению, констатировать тот факт, что в настоящее время в арсенале практикующего врача остается лишь возможность использования химиотерапии при диссеминированном процессе ЗМП. Есть выбор между двумя активными режимами: пеметрексед с препаратами платины и гемцитабин в комбинации с препаратами платины, но прямого сравнения эффективности и безопасности этих режимов не было. Это и стало поводом для нашей работы по изучению этих схем в I и во II линиях лечения диссеминированной ЗМП, а также поиска предикторов эффективности и прогностических факторов.

## **Глава II. ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ**

### **2.1. Критерии включения/исключения**

За период с января 2006 г. по ноябрь 2012 года ретроспективно были анализированы 23 истории болезней пациентов со ЗМП, которые получали системную химиотерапию пеметрекседом или гемцитабином в комбинации с препаратами платины в качестве I линии лечения. Кроме того, проспективно с ноября 2012 по ноябрь 2016 в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина 30 пациентам проведено аналогичное лечение I линии. Таким образом, за 10 лет было оценено 53 пациента в возрасте от 29 до 76 лет. Средний возраст составил 52,5 года. Мужчин было 28 (52,8%), женщин - 25 (47,2%). В исследование включались пациенты с II-IV стадией заболевания. Определяющим фактором включения в I линию лечения была иммуногистохимически доказанная ЗМП.

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Общее состояние по шкале ECOG 0-2.
3. Неоперабельная, гистологически и иммуногистохимически доказанная мезотелиома плевры.
4. Пациенты, не получавшие ранее какого-либо системного лечения по поводу ЗМП.
5. В случае ранее проводимого хирургического лечения ЗМП рентгенологически подтвержденное прогрессирование заболевания.
6. Отсутствие метастатического поражения головного мозга.
7. Ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев.

Критерии исключения:

1. Беременные или кормящие женщины.
2. Сопутствующие заболевания в остром периоде.
3. Острые инфекционные заболевания.

4. Наличие психических заболеваний, требующих стационарное лечение в специализированном лечебном учреждении.
5. Наличие значимых отклонений в лабораторных показателях крови и мочи.
6. Ранее проведенное системное лечение по поводу ЗМП.

## 2.2. Характеристика пациентов

По морфологическому типу у 45 (84,9%) пациентов диагностирован эпителиоидный тип мезотелиомы, у 2 (3,8%) – смешанный, так называемый бифазный тип и у 6 (11,3%) - саркоматоидный вариант опухоли. Иммуногистохимическое исследование проведено у всех 53 пациентов. Поражение плевры диагностировано у 44 (83,0%), одновременное поражение плевры и брюшины отмечено у 3 (5,7%). У 6 (11,3%) пациентов мезотелиома плевры являлась вторым опухолевым заболеванием. Ранее эти пациенты лечились по поводу лимфомы Ходжкина (3), рака щитовидной железы (1), рака молочной железы (1) и В-клеточного хронического лимфолейкоза (1). После проведенного лечения по поводу первичного онкологического заболевания сохранялась стойкая ремиссия от 11 до 15 лет.

Все больные были разделены на две группы. Первая получала лечение по схеме пеметрексед в комбинации с препаратами платины (далее группа А). В нее вошло 30 человек. Вторая получала лечение по схеме гемцитабин в комбинации с препаратами платины (далее группа Б). Соответственно в ней было 23 человека. Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 18.

**Таблица 18.** — Характеристика пациентов по группам I линии химиотерапии.

Параметр		Группа А. (n-30)	Группа Б. (n-23)	<i>P.</i>
Возраст; медиана (диапазон) (лет)		58,6 (35-75)	53,4 (29-76)	
Возраст; n, (%)	<65	20 (66,7)	14 (60,9)	
	≥65	10 (33,3)	9 (39,1)	
Пол; n, (%)	муж	16 (53,3)	12 (52,2)	

	<i>Продолжение таблицы 18</i>			
	жен	14 (46,7)	11 (47,8)	
ECOG; n, (%)	0	9 (30,0)	8 (34,8)	
	1	19 (63,3)	11 (47,8)	
	2	2 (6,7)	4 (17,4)	p<0,2
Стадия; n, (%)	II	4 (13,3)	3 (13,0)	
	III	8 (26,7)	6 (26,1)	
	IV	18 (60,0)	14 (60,9)	
Гистологический тип; n, (%)	Эпит.	26 (86,7)	19 (82,6)	
	Бифазн.	1 (3,3)	1 (4,3)	
	Сарком.	3 (10,0)	3 (13,1)	
Сторона поражения; n, (%)	правая	22 (73,3)	16 (69,6)	
	левая	7 (23,3)	4 (17,4)	
	Двустор.	1 (3,4)	3 (13,0)	p<0,2
Предшествующая операция; n (%)	ПЭ/ДК и ППЭ	6 (20,0)	5 (21,8)	
Время с момента гистологического подтверждения диагноза до начала лечения; медиана (диапазон) (нед)		4,4 (2-15)	4,8 (1-9)	

Заболевание чаще выявлялось у мужчин, моложе 65 лет, с эпителиоидным типом опухоли, с правосторонней локализацией, с IV стадией заболевания и с функциональным состоянием по шкале ECOG-1.

По всем параметрам группы были сопоставимы, различия в показателях статистически не достоверны (p<0,2).

У всех больных распространенность заболевания (таблица 19) была оценена до начала химиотерапии инструментальными методами исследования: ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, сосудов нижних конечностей, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, в некоторых случаях проводилось ПЭТ исследование (позитронно-эмиссионная томография).

**Таблица 19.** — Распространенность опухолевого процесса при ЗМП до лечения.

Параметр	Группа А. (n-30) n (%)	Группа Б. (n-23) n (%)	<i>P.</i>
Костальная плевра	30 (100)	23 (100)	
Медиастинальная плевра	27 (90,0)	21 (91,3)	
Диафрагмальная плевра	26 (86,7)	20 (86,9)	
Висцеральная плевра	23 (76,7)	19 (82,6)	
Грудная клетка	5 (16,7)	3 (13,0)	
Перикард	6 (20,0)	4 (17,4)	
Паренхима легкого	10 (33,4)	5 (21,7)	
Кости	1 (3,3)	1 (4,3)	
Брюшина	4 (13,3)	2 (8,7)	
Лимфатические узлы внутригрудной локализации	14 (46,7)	7 (30,4)	<i>P</i> =0,075
Забрюшинные лимфатические узлы	4 (13,3)	2 (8,7)	<i>P</i> =0,075
Надключичные лимфатические узлы	5 (16,7)	9 (39,1)	<i>P</i> =0,075
Печень	0 (0)	1 (4,3)	
Плеврит	25 (83,3)	20 (86,9)	
Асцит	2 (6,6)	3 (13,0)	
Перикардит	0 (0)	0 (0)	

Наиболее часто диагностировалось поражение обоих листков плевры и лимфатических узлов внутригрудной локализации (бифуркационные, бронхопульмональные, медиастинальные, диафрагмальные). В более 80% случаев определялось скопление жидкости в плевральной полости. Причем двусторонний гидроторакс выявлен у 3 (5,6%) пациентов. Очень редко (менее 5%) встречалось метастатическое поражение печени и костей. Поражение ребер за счет прямого

прорастания опухоли в грудную клетку не рассматривались как метастатическое поражение костной ткани.

По всем параметрам группы были сопоставимы, числовые различия статистически не значимы.

В клинической картине в общей группе до лечения преобладали такие симптомы, как одышка у 37 (69,8%) больных, боль в грудной клетке - 21 (39,6%), общая слабость – 18 (33,9%), потеря веса – 17 (32,0%). Реже отмечались кашель - 14 (26,4%), лихорадка не инфекционного характера – 12 (22,6%), анемия 2-3 степени со снижением гемоглобина ниже 90 г/дл – 9 (16,9%) и потливость – 8 (15%). У 4 пациентов (7,5%) был выявлен напряженный гидроторакс, что потребовало проведения плевростомии до начала лечения. Значимым сопутствующим заболеванием, влияющим на выбор режима химиотерапии, оказалась гипертоническая болезнь II-III ст – 9 (16,9%) пациентов.

Контроль по рентгенологическим параметрам проводился в процессе лечения каждые 2 курса.

### **2.3. Режимы и дозы химиотерапии.**

Пеметрексед назначали в дозе 500мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день в виде 10-минутной инфузии со стандартной премедикацией фолиевой кислотой 1000мкг/сут внутрь за 5-7 дней до пеметрекседа и до 21 дня после инфузии пеметрекседа, витамина В12 в дозе 1000мкг в/м однократно в период 1-7 дней до лечения, затем однократно после каждого 3-го цикла химиотерапии (приблизительно каждые 9 недель), антиэметических препаратов (ондансетрон 8 мг, гранисетрон 3мг) в/в капельно за 30 мин до пеметрекседа и дексаметазона по 4мг 2 раза в день внутрь за день до химиотерапии, в день лечения и на следующий день после проведенной химиотерапии.

Цисплатин назначали в дозе 75мг/м<sup>2</sup> в/в кап в 1 день через 30 мин после пеметрекседа в виде 2 часовой инфузии со стандартной премедикацией и гипергидратацией. Цикл лечения составлял 21 день. Все препараты разводились стандартным способом в физиологическом растворе объемом 250 и 500мл.



Гемцитабин назначали в дозе 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в виде 30-минутной инфузии в 1 и 8 дни каждые 21 день.

Лечение продолжалось до максимально запланированных 6 курсов или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности. Запланированная длительность лечения составляла 18 недель. Начало лечения считалось 1 днем 1 недели.

Предусматривалась замена цисплатина на карбоплатин AUC-5 в случае невозможности проведения лечения цисплатином в силу различных причин. Так же допускалась редукция доз препаратов в виде ступенчатой системы при развитии осложнений. Ниже представлена таблица модификации доз (таблица 20).

**Таблица 20.** — Ступенчатая система модификации химиотерапевтических препаратов.

	Пеметрексед	Цисплатин	Гемцитабин	Карбоплатин
Полная доза	500мг/м <sup>2</sup>	75 мг/м <sup>2</sup>	1200 мг/м <sup>2</sup>	AUC-5
Ступень 1	375 мг/м <sup>2</sup>	56 мг/м <sup>2</sup>	1000 мг/м <sup>2</sup>	AUC-4
Ступень 2	250 мг/м <sup>2</sup>	38 мг/м <sup>2</sup>	800 мг/м <sup>2</sup>	AUC-3
Ступень 3	Прекращение лечения	Прекращение лечения	Прекращение лечения	Прекращение лечения

Как видно из таблицы максимально возможным было двукратное снижение дозы.

#### **2.4. Методы оценки эффективности лечения**

Алгоритм обследования пациентов до начала химиотерапии во всех группах, а так же в ходе лечения включал в себя:

1) Физикальный осмотр: оценка функционального статуса по шкале ECOG, измерение роста, веса. Осмотр кожных покровов, видимых слизистых; осмотр и пальпация доступных групп лимфатических узлов, молочных желез; опорно-двигательный аппарат (осмотр, пальпация, оценка функциональной активности); сердечно-сосудистая система (осмотр, пальпация, перкуссия,

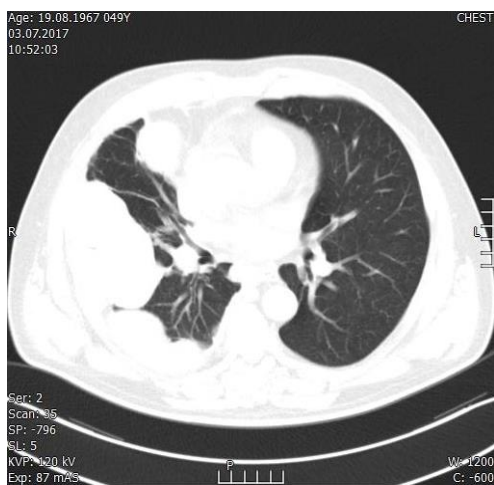
аускультация измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления); дыхательная система (перкуссия и аускультация грудной клетки, подсчет частоты дыхания); пищеварительная система (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация органов пищеварения); мочевыделительная и половая системы (осмотр, пальпация).

2) Лабораторные исследования: клинический анализ крови (уровень гемоглобина, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула), биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, билирубин, общий и прямой, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, натрий, калий, кальций), коагулограмма (протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, АПТВ-тест, индекс АПТВ, тромбиновое время, фибриноген), общий анализ мочи (цвет, удельный вес, прозрачность, реакция, наличие белка, сахара, желчных пигментов, уробилина, ацетона, микроскопия осадка).

3) Методы функциональной диагностики (электрокардиограмма, фракция выброса левого желудочка по Simpson по показаниям).

4) Лучевые методы обследования (рентгенография органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, КТ либо УЗИ органов брюшной полости)

Типичная рентгенологическая картина поражения плевры представлена на рисунке 6.



**Рисунок 6.** — Поражение костальной и медиастинальной плевры справа. Компьютерная томография с в/в контрастированием до начала химиотерапии.

Оценочных визитов было 5: после 2, 4 и 6 курса химиотерапии, через 3 и 6 месяцев после завершения лечения. Таким образом, нами были выделены два основных периода наблюдения за пациентами: период активного лечения и период наблюдения. Оценка отдаленных результатов (безрецидивной и общей выживаемости) проводилась по КТ каждые 3 месяца. Средний период наблюдения за всеми пациентами составил 28 мес. (ДИ 1,5-122 мес.).

Оценка эффективности лечения рассчитывалась по критериям mRECIST [231]. К непосредственным результатам относились:

- **Полный эффект** – исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель.
- **Частичный эффект** – уменьшение измеряемых очагов на 30% и более.
- **Стабилизация** – нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование.
- **Прогрессирование** – увеличение на 20%, наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов.

Частота объективных эффектов включала в себя полный и частичный эффекты. Контроль роста опухоли (КРО) включал в себя полный эффект (ПЭ), частичный эффект (ЧЭ) и стабилизацию 6 и более месяцев от начала химиотерапии. Если прогрессирование заболевания регистрировалось через 3 месяца после окончания всего лечебного периода в период наблюдения, то такое лечение считалось неудовлетворительным и пациент переводился на II линию лечения. Оценка непосредственной токсичности проводимого лечения осуществлялась по стандартной шкале токсичности CTC AE версии 4.0.

## 2.5. Осложнения

Поскольку токсичность пеметрекседа, цисплатина и гемцитабина известны, то в нашем исследовании мы сравнивали лишь значимую токсичность 3-4 степени во всех группах. Ниже приведена таблица, которая демонстрирует частоту и тяжесть побочных эффектов у 30 пациентов с мезотелиомой плевры, получивших терапию цисплатином с пеметрекседом и у 23 пациентов, получивших терапию цисплатином и гемцитабином в качестве I линии лечения (таблица 21).

**Таблица 21.** — Нежелательные явления 3-4 степени I линии химиотерапии злокачественной мезотелиомы плевры (СТС АЕ 4.0).

Нарушение	Симптом	PP (n-30) n (%)	GP (n-23) n (%)	P.
Система крови	Анемия	12 (40)	3 (13)	p=0,02
	Лейкопения	3 (10)	4 (17)	
	Нейтропения	7 (23)	12 (52)	p=0,03
	Фебрильная нейтропения	0 (0)	0 (0)	
	Тромбоцитопения	3 (10)	2 (8,7)	
Орган зрения	Конъюнктивит	0 (0)	1 (4)	
ЖКТ	Анорексия	1 (3,3)	0 (0)	
	Тошнота	0 (0)	0 (0)	
	Рвота	0 (0)	1 (4)	
	Диарея	2 (6,7)	0 (0)	
	Запор	1 (3,3)	0 (0)	
	Мукозиты/стоматиты	1 (3,3)	1 (4)	
	Гастрит	1 (3,3)	0 (0)	
Общие расстройства	Аллергия	1 (3,3)	1(4)	
	Утомляемость/усталость/слабость	2 (6,7)	1 (4)	
Почки	Повышение уровня креатинина	2 (6,7)	2 (8,7)	
печень	Повышение активности АЛТ, АСТ	2 (6,7)	2 (8,7)	
PP-пеметрексед/цисплатин, GP- гемцитабин/цисплатин, АЛТ – аланиаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.				

Достоверно чаще в группе с пеметрекседом отмечалась анемия 3 степени, тогда как в группе с гемцитабином наиболее значимой оказалась нейтропения 3-4 степени. По другим осложнениям различия были недостоверны.

## 2.6. Результаты лечения

Суммарно проведено 158 циклов химиотерапии I линии режимом пеметрексед в комбинации с препаратами платины и 112 циклов режимом гемцитабин в комбинации с препаратами платины. Запланированный объем лечения (6 циклов химиотерапии) удалось провести 21 (70%) пациенту в группе А. и 16 (69,6%) пациентам в группе Б. Раннее прогрессирование (после 2 или 4 циклов лечения) отмечалось у 7 пациентов в каждой группе, что составило в 23,3% и 30,4% случаев соответственно. В группе А. 2 (6,7%) пациента были сняты с лечения из-за токсичности и не получили весь запланированный объем лечения, однако прогрессирования заболевания у них не было отмечено.

В случае если приходилось снижать дозу препаратов или увеличивать интервалы между курсами химиотерапии, то нами использовалась оценка относительной интенсивности доз химиотерапии (RDI – относительная интенсивность дозы) [256]. Она рассчитывалась по формуле:

**RDI= Общая введенная доза в течение периода времени**

**Запланированная доза в течение периода времени**

Согласно автору удлинение межциклового интервала приводит к снижению интенсивности дозы на 5%.

В таблице 22 представлена экспозиция лекарственных препаратов по двум группам пациентов, исходя из данного параметра.

**Таблица 22.** — Относительная интенсивность доз химиопрепаратов в I линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры.

Режим химиотерапии	PP (PC), n-30	GP (GC), n-23
100% RDI, n (%)	11 (36,7)	8 (34,8)
Снижение RDI, n (%)	19 (63,3)	15 (65,2)

PP- пеметрексед/цисплатин, PC-пеметрексед/карбоплатин, GP – гемцитабин/цисплатин, GC- гемцитабин/карбоплатин.

Плотность режимов (1 цикл химиотерапии каждые 21 день без снижения доз) удалось провести лишь у 11 пациентов в группе с пеметрекседом и у 8 – в группе с гемцитабином, что составило 36,7% и 34,8% соответственно. В 53,3%

(16) в группе с пеметрекседом и 21,7% (5) в группе с гемцитабином приходилось увеличить интервал между курсами до 28 - 35 дней из-за развившейся различного характера и тяжести токсичности. При этом дозы цитостатиков не редуцировались, так как мы стремились максимально сохранить дозу препарата путем уменьшения плотности ведения режимов. Несмотря на это, все же троим пациентам (10%) в группе А. и 7 пациентам (30,4%) в группе Б. пришлось не только увеличить интервал между введениями, но и снизить дозу препаратов. Следует отметить, что в группе Б. было 3 (13,1%) пациента, которым была снижена доза препаратов, но сохранился интервал между курсами. Но, к сожалению, у этих пациентов было выявлено раннее прогрессирование заболевания после 2 и 4 курсов лечения и, следовательно, они не получили весь объем запланированного лечения в виде 6 курсов. Из-за развившейся гематологической токсичности 3 степени в ходе лечения снижение доз пеметрекседа и гемцитабина на 1 или 2 ступени потребовалось у 3 (10%) и 10 (43,5%) пациентов соответственно. Доза цисплатина также редуцировалась чаще в группе с гемцитабином -10 (43,5%) по сравнению с 2 (9,1%) в группе с пеметрекседом. В 20% случаев в обеих группах потребовалась исходная замена цисплатина на карбоплатин в связи с сопутствующими заболеваниями и не удовлетворительным общесоматическим статусом. Мы вынуждены были заменить цисплатин на карбоплатин в ходе лечения у 4 человек (по 2 пациента в каждой группе, что составило 9,1% и 15,4% соответственно.  $p < 0,2$ ) в связи с развившейся нефротоксичностью в группе пеметрексед/цисплатин (PP) и артериальной гипертензией и длительной анемией 3 ст. в группе гемцитабин/цисплатин (GP).

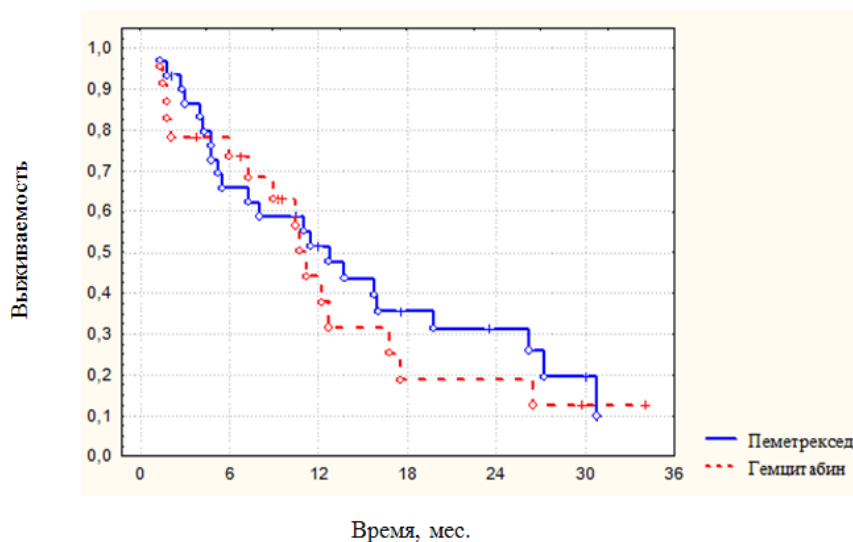
Как уже говорилось ранее, оценка эффекта проводилась каждые 2 курса химиотерапии. Непосредственные результаты лечения химиотерапии I линии представлены в таблице 23.

**Таблица 23.** — Эффективность I линии химиотерапии ЗМП.

	Группа А. РР (n-30) n (%)	Группа Б. GP (n-23) n (%)	P.
Полный эффект	1 (3,3)	2 (8,7)	p<0,2
Частичный эффект	8 (26,7)	6 (26,1)	
Стабилизация	14 (46,7)	8 (34,7)	
Прогрессирование	7 (23,3)	7 (30,4)	

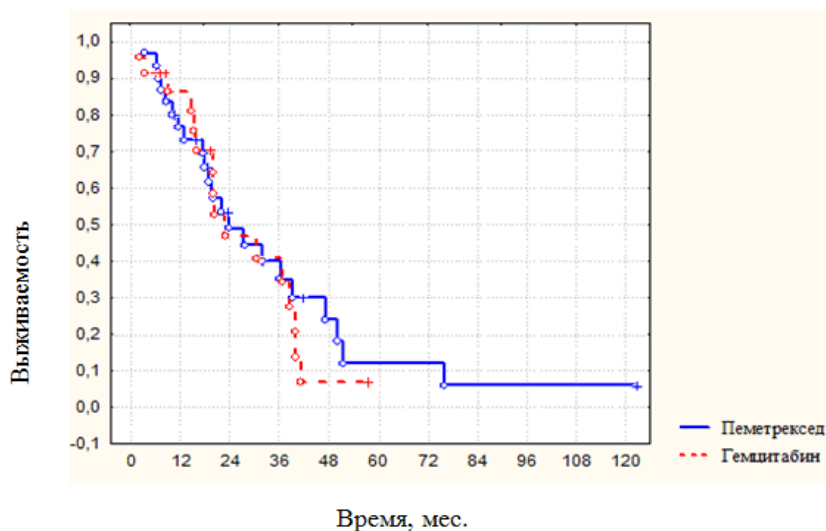
В I линии лечения частота объективных ответов (ПЭ и ЧЭ) в группе А. отмечалась у 9 (30%) пациентов и в группе Б. – у 8 (34,8%). Различия статистически незначимые. Контроль роста опухоли был достигнут у 23 (76,7%) и 16 (69,5%) пациентов по группам соответственно (p<0,2).

Основными конечными точками исследования были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). В первой линии лечения медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) в группе А. составила 12,6 мес, в группе Б. - 10,66 мес. (p=0,461 Cox`s f-test и p=0,539 Long-Rank test). (Рисунок 7).



**Рисунок 7.** — Кривые выживаемости без прогрессирования по Каплан-Майеру в зависимости от режима химиотерапии I линии ЗМП.

Показатели медианы общей выживаемости (мОВ) составили 22,4 мес и 23,5 мес соответственно. Наглядно это показано на рисунке 8.



**Рисунок 8.** — Кривые общей выживаемости по Каплан-Майеру в зависимости от режима химиотерапии I линии ЗМП.

Показатели 2-х и 3х-летней общей выживаемости больных в обеих группах статистически не отличались и составили 48,7 и 46,5%; и 35,5 и 34,0% соответственно. ( $P=0,395$  Cox`s f-test). В показателе 5-летней общей выживаемости разница была также статистически не достоверной 12,2 и 0% соответственно.

## 2.7. Заключение

В результате в группе А., получивших I линию химиотерапии по поводу диссеминированной ЗМП, за весь период лечения и наблюдения умерших пациентов было 8/30 (26,7%) в интервале 3,3 - 51,5 мес., с длительностью без лечения 7,5 мес. (ДИ 0,5-22 мес.). Надо отметить, что 6 пациентам (20%) после выраженного эффекта или длительной стабилизации более 6 месяцев была предложена реиндукция I линии. Наилучшим эффектом после повторного использования того же режима была стабилизация болезни с длительностью эффекта в среднем 10,5 мес. (ДИ 2,5-36,3 мес.), после чего 4 из них перешли на II линию лечения, один пациент умер и у одной пациентки прогрессирование заболевания не было отмечено, и она находилась в фазе наблюдения на момент прекращения сбора данных. Кроме нее лечение не проводилось еще у 5 пациентов в виду отсутствия прогрессирования болезни. Т.е 20% (6) больных дальнейшего



лечения не получали. Остальным 16 (53,3%) пациентам была начата II линия химиотерапии.

Из 23 пациентов, получавших лечение в I линии в группе Б., умерших было – 5 (21,7%), повторное назначение режима GP (GC) – 2 пациента и оба так и не начали получать последующее лечение. Период ремиссии у них составил 23,5 мес. Как и в предыдущей группе, еще 2 пациента не начали дальнейшего лечения в виду отсутствия прогрессирования болезни. Таким образом, 17,4% (4) больных дальнейшего лечения не получали. Остальным 14 (60,9%) пациентам начата II линия химиотерапии. Одной пациентке в качестве второй линии, несмотря на то, что она не получала антифолаты, было начато лечение паклитакселом и карбоплатином.

В итоге, 29 пациентов (54,7%) перешли на дальнейшее лечение сравнимаемыми режимами. Полученные результаты позволили нам сделать следующие основные выводы:

1. Эффективность режимов пеметрексед/препараты платины и гемцитабин/препараты платины в I линии лечения ЗМП сопоставима. Объективный эффект достигнут у 30% больных в группе с пеметрекседом и в 35% - с гемцитабином. Медиана выживаемости без прогрессирования - 12,6 и 10,6 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости составила 22,5 и 23,5 мес.

2. Токсичность 3-4 ст химиотерапии I линии ЗМП статистически не различались между группами. Исключение составили анемия при лечении пеметрекседом (40%) и нейтропения при лечении гемцитабином (52%) ( $p=0,02$ ).

## **Глава III. ВТОРАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ**

### **3.1. Критерии включения/исключения**

К имеющимся 28 пациентам дополнительно включены пациенты, которые не получали пеметрексед или гемцитабин в I линии, что и послужило одним из основных критериев включения в данные группы. Другими критериями включения/исключения были параметры, описываемые во второй главе. В результате материалом для изучения II линии лечения послужили 36 клинических наблюдения с января 2006 г. по ноябрь 2016 года (ретроспективно- 21, проспективно -15). Средний возраст составил 54,5 года (от 35 до 74 лет). Мужчин было 16 (44,4%), женщин - 20 (55,6%).

### **3.2. Характеристика пациентов**

У 31 из 36 (86,1%) пациентов диагностирован эпителиоидный тип мезотелиомы, у 1 (2,8%) – бифазный тип и у 4 (11,1%) - саркоматоидный вариант опухоли. Иммуногистохимическое исследование опухоли было проведено у всех 36 (100%) пациентов. Поражение плевры диагностировано у 28 (77,8%) пациентов, одновременное поражение плевры и брюшины отмечено у 3 (8,3%).

Все пациенты, так же как и для проведения I линии лечения, были разделены на две группы. Первая группа получала лечение по схеме пеметрексед в комбинации с препаратами платины (далее группа АII) при условии, что ранее такое лечение не проводилось. В эту группу вошло 16 человек. Вторая группа получала лечение по схеме гемцитабин в комбинации с препаратами платины (далее группа БII), так же при условии, что подобный режим химиотерапии у данного больного не применялся. Соответственно в данной группе было 20 человек. Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 24.

**Таблица 24.** — Характеристика пациентов по группам во II линии лечения ЗМП.

Параметр		Группа АII (n-16)	Группа БII (n-20)
Возраст; медиана (диапазон) (лет)		54,1 (35-70)	57,9 (35-74)
Возраст; n, (%)	<65	15 (93,8)	17 (85,0)
	≥65	1 (6,2)	3 (15,0)
Пол; n, (%)	муж	7 (43,7)	12 (60,0)
	жен	9 (56,3)	8 (40,0)
ECOG; n, (%)	0	2 (12,5)	1 (5,0)
	1	10 (62,5)	10 (50,0)
	2	4 (25,0)	9 (45,0)
Стадия; n, (%)	II	4 (25,0)	4 (20,0)
	III	8 (50,0)	7 (35,0)
	IV	12 (75,0)	9 (45,0)
Гистологический тип; n, (%)	Эпит.	15 (93,7)	15 (75,0)
	Смеш.	0 (0)	1 (5,0)
	Сарком.	1 (6,3)	3 (15,0)
Сторона поражения; n, (%)	правая	8 (50,0)	14 (70,0)
	левая	8 (50)	5 (25,0)
	двустороннее	0 (0)	1 (5,0)
Предшествующая операция; n (%)	ПЭ/ДК и ППЭ	5 (31,3)	3 (15,0)
Время с момента прогрессирования после предшествующего лечения до начала II линии; медиана (диапазон) (нед)		3,1 (1-9)	3 (1-8)

Так же как и при проведении I линии в группах преобладали мужчины, больные моложе 65 лет, с эпителиоидным типом опухоли, с правосторонней

локализацией, с IV стадией заболевания и с функциональным состоянием по шкале ECOG-1.

По всем параметрам группы были сопоставимы (для всех показателей разница статистически не достоверна  $p=0,23$ ).

У всех больных распространенность заболевания была оценена до начала химиотерапии II линии лучевыми методами исследования: ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, сосудов нижних конечностей, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, в некоторых случаях проводилось ПЭТ исследование (позитронно-эмиссионная томография). В таблице 25 показана характеристика обеих групп по распространенности опухолевого процесса.

**Таблица 25.** — Распространенность опухолевого процесса при ЗМП во II линии химиотерапии.

Параметр	Группа АП (n-16) n (%)	Группа БП (n-20) n (%)
Костальная плевра	16 (100)	20 (100)
Медиастинальная плевра	13 (81,3)	20 (100)
Диафрагмальная плевра	11 (68,8)	19 (95,0)
Висцеральная плевра	12 (75,0)	20 (100)
Грудная клетка	3 (18,8)	3 (15,0)
Перикард	2 (12,5)	6 (30,0)
Паренхима легкого	7 (43,8)	11 (55,0)
Кости	0 (0)	0 (0)
Брюшина	3 (18,8)	3 (15,0)
Лимфатические узлы внутригрудной локализации	8 (50,0)	12 (60,0)
Забрюшинные лимфатические узлы	1 (6,3)	2 (10,0)
Надключичные лимфатические узлы	4 (25,0)	1 (5,0)

<i>Продолжение таблицы 25</i>		
Печень	3 (18,8)	1 (5,0)
Плеврит	14 (87,5)	17 (85,0)
Асцит	4 (25,0)	1 (5,0)
Перикардит	0 (0)	0 (0)

Наиболее часто диагностировалось поражение обоих листков плевры и лимфатических узлов внутригрудной локализации (бифуркационные, бронхопульмональные, медиастинальные, диафрагмальные). В более 80% случаев определялось скопление жидкости в плевральной полости. Очень редко (менее 5%) встречалось метастатическое поражение печени и костей. По всем параметрам группы были сопоставимы.

В клинической картине преобладали одышка - у 21/36 (58,3%) больных, боль в грудной клетке - 16 (44,4%), включая 1 (2,8%) пациента, которому требовались наркотические анальгетики, общая слабость – 14 (38,9%). Реже отмечались кашель - 8 (22,2%), лихорадка не инфекционного характера – 4 (11,1%), анемия 2-3 степени со снижением гемоглобина ниже 90 г/дл – 3 (8,3%) и потливость – 5 (13,9%), потеря веса – 2 (5,6%). Значимым сопутствующим заболеванием, влияющим на выбор режима химиотерапии, так же как и для пациентов, ранее не получавших никакого лечения, оказалась гипертоническая болезнь II-III ст, которая встречалась в 8,3% случаев (3 пациентов).

Контроль по рентгенологическим параметрам также проводился в процессе лечения каждые 2 курса всем пациентам.

### **3.3. Режимы и дозы лечения II линии химиотерапии**

Режимы и дозы химиотерапии полностью совпадали с таковыми для I линии лечения.

### **3.4. Методы оценки эффективности лечения.**

Алгоритм обследования пациентов до начала II линии химиотерапии во всех группах был идентичен алгоритму, проводимому в I линии и описанному в предыдущей главе.

### 3.5. Осложнения

Как уже говорилось, мы оценивали лишь значимую токсичность 3-4 степени. Во второй линии лечения данные режимы химиотерапии так же были сопоставимы по токсичности (таблица 26).

**Таблица 26.** — Нежелательные явления 3-4 ст. II линии химиотерапии мезотелиомы плевры (СТС АЕ 4.0).

Нарушение	симптом	PP (n-16) n (%)	GP (n-20) n (%)	P.
Система крови	Анемия	7 (44)	4 (20)	p<0,2
	Лейкопения	3 (19)	1 (5)	
	Нейтропения	8 (50)	2 (10)	p=0,01
	Фебрильная нейтропения	0 (0)	0 (0)	
	Тромбоцитопения	3 (19)	0 (0)	
ЖКТ	Тошнота	1 (6,3)	0 (0)	
	Мукозиты/стоматиты	1 (6,3)	1 (5)	
Общие расстройства	Утомляемость/усталость/ слабость	5 (31)	1 (5)	p=0,05
печень	Повышение активности АЛТ, АСТ	2 (12,5)	0 (0)	p<0,2
PP-пеметрексед/цисплатин, GP - гемцитабин/цисплатин, АЛТ – аланиаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.				

Анализ результатов показал, что группы пациентов, получавших химиотерапию препаратами гемцитабин и пеметрексед во второй линии лечения, не имели статистически значимых различий по частоте развития нежелательных явлений на протяжении всего исследования, за исключением нейтропении и слабости 3 степени, которые чаще отмечались в группе с пеметрекседом в комбинации с карбоплатином.

### 3.6. Результаты лечения

Во второй линии химиотерапии проведено 84 цикла режимом PP и 94 цикла режимом GP. Запланированный объем лечения (6 циклов химиотерапии) удалось провести у 11 пациентов из каждой группы, что составило 69% и 55% соответственно. Раннее прогрессирование отмечалось в 18,8% и 45% случаев (3 и 9 пациентов соответственно) (p<0,1). В группе АII двум (12,5%) пациентам в

связи с развившейся гематологической токсичностью не удалось провести запланированный объем терапии, однако прогрессирования заболевания у них не было отмечено. В группе БII таких пациентов было - 1 (5%). Как говорилось ранее, несмотря на то, что пациенты получили запланированный объем лечения, при увеличении интервала между курсами или снижении доз рассчитывалась относительная интенсивность лечения. В таблице 27 представлена относительная интенсивность доз по двум группам пациентов.

**Таблица 27.** — Относительная интенсивность доз химиопрепаратов во II линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры.

Режим химиотерапии	PP (PC), n-16	GP (GC), n-20
100% RDI, n (%)	6 (37,5)	0 (0)
Снижение RDI, n (%)	10 (62,5)	20 (100)
PP- пеметрексед/цисплатин, PC-пеметрексед/карбоплатин, GP – гемцитабин/цисплатин, GC- гемцитабин/карбоплатин.		

В группе БII ни один пациент не получил гемцитабин в дозе 1200мг/м<sup>2</sup>, как в первой линии лечения. Доза гемцитабина для II линии назначалась сразу с редукцией до 1000мг/м<sup>2</sup>. Его комбинацию с цисплатином получили 5 (25%) пациентов, в то время как с карбоплатином 15 (75%). Это объясняется тем, что пациентам, которые в первой линии терапии получали цисплатин, назначалась комбинация с карбоплатином. В группе с пеметрекседом комбинация с цисплатином проведена у 7 (43,8%) и с карбоплатином у 9 (56,2%). Также на выбор лечения влиял соматический статус пациента и сопутствующие заболевания. Заменить цисплатин на карбоплатин в ходе лечения потребовалось лишь у одного пациента (6,3%) в группе с пеметрекседом в связи с развитием ототоксичности 2 ст. на 4 цикле лечения. Увеличить интервал между курсами лечения с 21 до 28-42 дней, сохранив дозы препаратов, пришлось у 5 (31,3%) и 6 (30%) пациентов соответственно по группам из-за гематологической токсичности. Снизить дозу препаратов, но сохранить интервал в 21 день удалось у 1 (6,3%) в группе АII и у 3 (15%) в группе БII (p<0,1). Несмотря на исходно сниженную дозу гемцитабина, у 2 пациентов дозу редуцировали до 800 мг/м<sup>2</sup> в связи с

гематологической токсичностью. К сожалению, у 4 (25%) и 5 (21,7%) пациентов соответственно, не смотря на увеличение интервала между курсами лечения, переносимость была неудовлетворительной, и им приходилось снижать дозу. Но на эффективность лечения это не повлияло.

Непосредственные результаты II линии химиотерапией представлены в таблице 28.

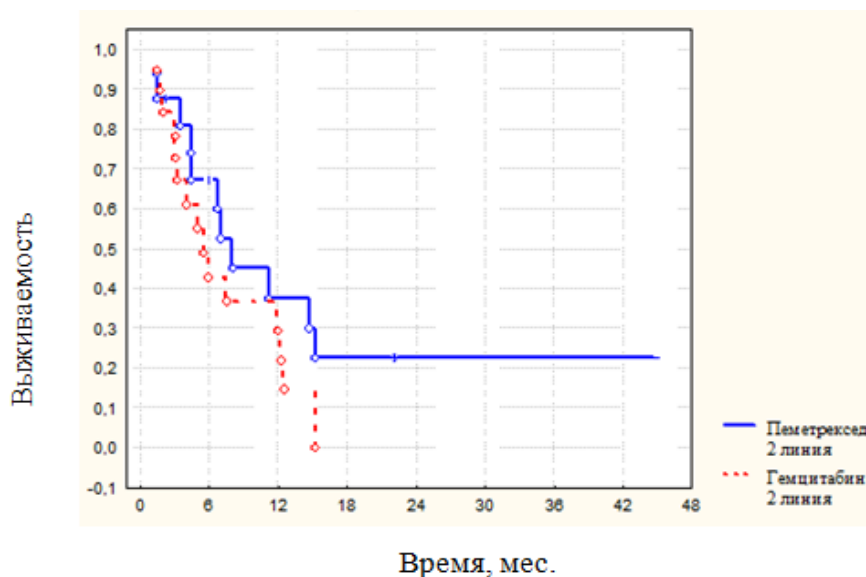
**Таблица 28.** — Эффективность II линии химиотерапии злокачественной мезотелиомы плевры.

	Группа АП. РР (n-16) n (%)	Группа БП. РР (n-20) n (%)	P.
Полный эффект	1 (6,3)	0 (0)	p<0,2
Частичный эффект	2 (12,5)	1 (5)	
Стабилизация	9 (56,2)	10 (50,0)	
Прогрессирование	4 (25,0)	4 (45)	

В ~35% случаев вторая линия терапии оказалась не эффективной, и болезнь продолжала прогрессировать. Но контроль роста опухоли был достигнут у 12 (75%) и 11 (55%) пациентов по группам соответственно (p<0,2). При использовании пеметрекседа и гемцитабина в комбинации с препаратами платины во II линии лечения частота объективных ответов (ПЭ и ЧЭ) в группе АП отмечалась у 3 (18,8%) пациентов и в группе БП – у 1 (5%). Различия статистически не достоверны.

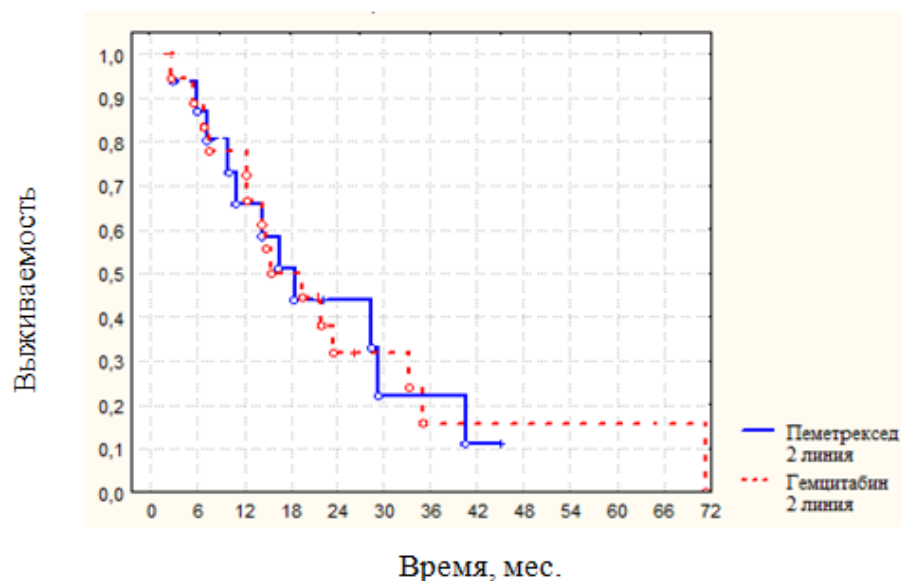
Во второй линии лечения медиана безрецидивной выживаемости в группе АП составила 8,0 мес, в группе БП – 5,4 мес. (p=0,203 Cox`'s f-test) (Рисунок 9).





**Рисунок 9.** — Кривые выживаемости без прогрессирования по Каплан-Майеру в зависимости от режима химиотерапии II линии ЗМП.

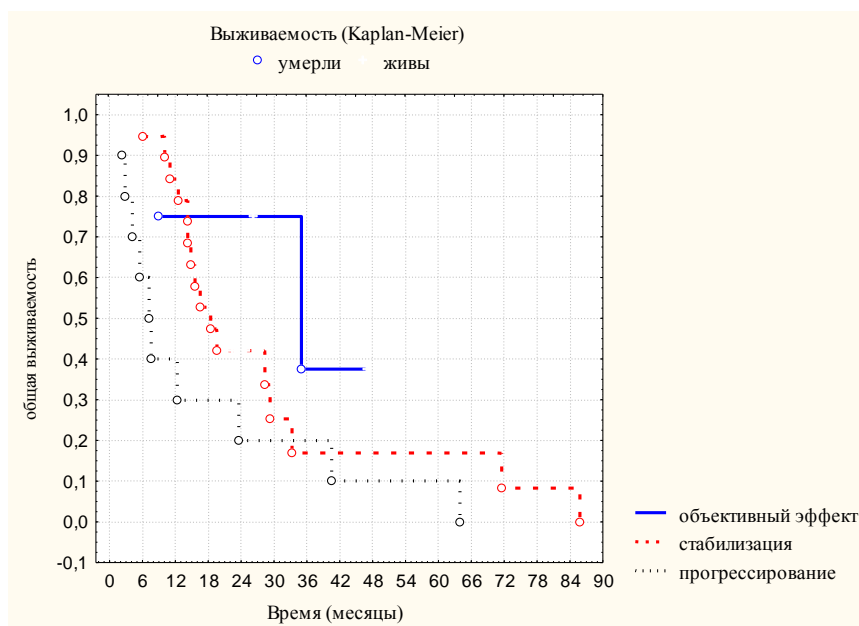
Показатели мОВ составили 18,5 мес. и 15,5 мес. соответственно ( $p=0,292$  Cox's f-test). Наглядно это показано на рисунке 10.



**Рисунок 10.** — Кривые общей выживаемости по Каплан-Майеру в зависимости от режима химиотерапии II линии ЗМП.

Показатели 2-х летней общей выживаемости больных в обеих группах составили 44,5 и 38% соответственно, и 3х-летней общей выживаемости - 21,2 и 16,3% соответственно.

Длительная стабилизация болезни, как показатель контроля роста опухоли, имела преимущество в показателях выживаемости в зависимости от эффекта проводимой химиотерапии. Наглядно это представлено на рисунке 11.



**Рисунок 11.** — Кривые общей выживаемости по Каплан-Майеру в зависимости от эффекта на химиотерапию II линии ЗМП.

Медиана общей выживаемости при достижении ПЭ и ЧЭ составила 27 мес., при длительной стабилизации болезни этот показатель составил 18 мес., при прогрессировании болезни - 7,2 мес.

### 3.7. Заключение

Таким образом, завершив II линию химиотерапии, у 6 (16,7%) пациентов на момент завершения сбора данных не было зарегистрировано прогрессирование заболевания, и они находились в фазе динамического наблюдения. Длительность периода без лечения у этих пациентов составила 24,2 мес. (ДИ 5-57,8). Умерших было – 12 (33,3%) и оставшимся 18 (50%) после прогрессирования заболевания была предложена дальнейшая химиотерапия III линии.

Следует еще раз подчеркнуть, что, несмотря на малый процент объективных эффектов, у большинства пациентов отмечалась длительная стабилизация более 6 мес. Чаще всего ЧЭ и ПЭ характеризуют опухоль как чувствительную к проводимому лечению. А в случае стабилизации болезни и прогрессировании

опухоли считается проводимое лечение не эффективным и режим лечения меняется. Но для мезотелиомы, как быстро прогрессирующего заболевания, при отсутствии регрессии опухоли на цитостатическое лечение, стабилизация болезни как критерий контроля роста опухоли может потенциально привести к выигрышу в сроках продления жизни.

В результате проведения II линии лечения мы пришли к следующим выводам:

1. Эффективность II линии химиотерапии теми же комбинированными режимами оказалась сопоставимой между группами. Объективный эффект отмечен в 18,8% в группе пеметрекседа и 5% - гемцитабина ( $p < 0,2$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,0 и 5,4 мес. Медиана общей выживаемости составила 18,5 и 15,5 мес. соответственно.

2. Токсичность 3-4 степени статистически не различалась при использовании пеметрекседа/препараты платины и гемцитабина/препараты платины во II линии лечения ЗМП. Исключение составили нейтропения (50%) и слабость (31%), которые чаще отмечались в группе пеметрекседа с карбоплатином.

## Глава IV. ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ

### 4.1. Критерии включения/исключения

В связи с прогрессированием заболевания на фоне предыдущих линий химиотерапии, 14 больным было проведено лечение винорельбином в качестве III линии терапии. Средний возраст составил 57,8 лет (35-75 лет). Мужчин было 9 (64,3%), женщин - 5 (35,7%). В исследование были включены пациенты с IV стадией заболевания с иммуногистохимически доказанной ЗМП.

Критерии включения для проведения III линии были схожими с таковыми для предыдущих линий, за исключением того факта, что больные ранее получили не более двух линий системного лечения по поводу ЗМП.

Критерии исключения для III линии лечения были такими же, как и для II линии.

### 4.2. Характеристика пациентов

По морфологическому типу у 12/14 (86,1%) пациентов диагностирован эпителиоидный тип мезотелиомы, у 2/14 (14,3%) - саркоматоидный вариант опухоли. Поражение только плевры диагностировано у 10 (71,4%) пациентов, одновременное поражение плевры и брюшины отмечено у 1 (7%) и у 3 (21,6%) – первично-множественная злокачественная опухоль. Характеристика пациентов данной группы представлена в таблице 29.

**Таблица 29.** — Характеристика пациентов III линии лечения ЗМП.

Параметр		Группа Н. (n-14)
Возраст; медиана (диапазон) (лет)		57,8 (35-75)
Возраст; n, (%)	<65	9 (64,3)
	≥65	5 (35,7)
Пол; n, (%)	муж	9 (64,3)
	жен	5 (35,7)
<i>Продолжение таблицы 29</i>		

ECOG; n, (%)	0	0
	1	4 (28,6)
	2	10 (71,4)
Гистологический тип; n, (%)	Эпит.	12 (85,7)
	Бифазный	0 (0)
	Сарком.	2 (14,3)
Предшествующая операция; n (%)	Плеврэктомия	1 (7)

У всех больных распространенность заболевания была оценена до начала химиотерапии III линии теми же лучевыми методами исследования, которые использовались для I и II линий. В таблице 30 показана характеристика пациентов по распространенности опухолевого процесса.

**Таблица 30.** — Распространенность опухолевого процесса у больных ЗМП, получавших III линию лечения (СТС АЕ 4.0).

Параметр	Группа Н. (n-14) n (%)
Костальная плевра	14 (100)
Медиастинальная плевра	14 (100)
Диафрагмальная плевра	12 (86)
Висцеральная плевра	12 (86)
Грудная клетка	3 (21)
Перикард	5 (36)
Паренхима легкого	10 (71)
Кости	3 (21)
Брюшина	2 (14)
Лимфатические узлы внутригрудной локализации	1 (7)
Забрюшинные лимфатические узлы	1 (7)
Надключичные лимфатические узлы	1 (7)
Печень	2 (14)
Плеврит	12 (86)
Асцит	2 (14)
Перикардит	1 (7)

К моменту начала III линии лечения чаще диагностировалось поражение обоих листков плевры и лимфатических узлов внутригрудной локализации,

поражение перикарда и метастазы в легких. Наличие плеврита отмечалось в 86% случаев, у 1 (7%) пациента был двусторонний гидроторакс. Метастатическое поражение печени, брюшины и костей превышало 10% случаев. Преобладали пациенты с функциональным статусом по шкале ECOG 2 - 10 (71,4%), что свидетельствует о достаточно тяжелой когорте больных.

В клинической картине преобладала общая слабость – 10 (71%), что, конечно, связано не только с прогрессированием заболевания, но и «усталостью» от предшествующего лечения. Также сохранялись одышка, которая встречалась у 8 (57%) больных, боль в грудной клетке - 7 (50%), потеря веса – 5 (36%), кашель - 4 (29%), анемия 2 ст. – 3 (21%).

### **4.3. Режим и дозы лечения III линии химиотерапии**

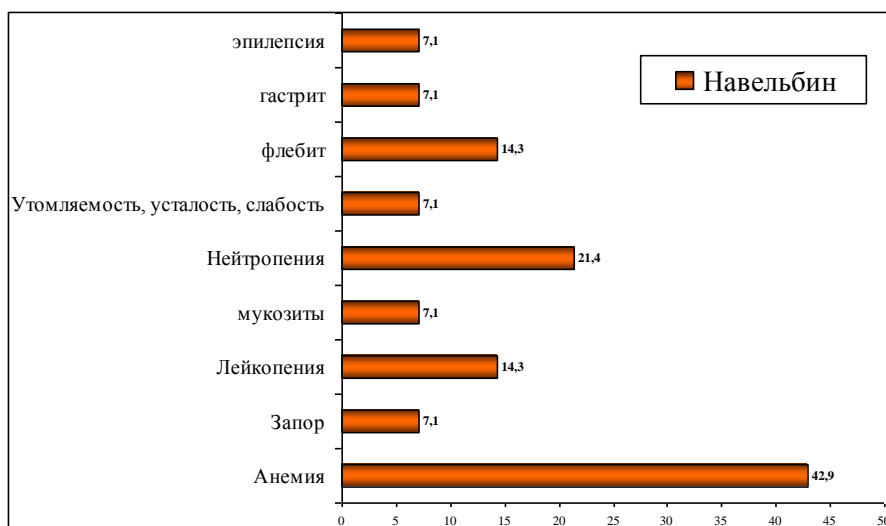
Введение винорельбина планировалось в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1, 8 и 15 дни. Однако в ходе клинического исследования после включения пятого участника оказалось, что провести запланированный объем лечения не удастся ни одному пациенту в связи с развитием различного рода нежелательных явлений. В связи с чем винорельбин назначался в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в/в только в 1 и 8 дни.

### **4.4. Методы оценки эффективности лечения**

Алгоритм обследования пациентов до начала III линии химиотерапии был идентичен алгоритму, проводимому в I – II линии и описанному в предыдущих главах.

### **4.5. Осложнения**

Нежелательные явления 3-4 степени на фоне лечения винорельбином в III линии лечения ЗМП представлены на рисунке 12.



**Рисунок 12.** — Нежелательные явления 3-4 ст. III линии химиотерапии ЗМП.

Наиболее частыми осложнениями явились анемия (42,9%), нейтропения (21,4%), лейкопения и флебиты (14,3%).

#### 4.6. Результаты лечения

В III линии терапии ЗМП был проведен 51 курс химиотерапии винорельбином. Раннее прогрессирование зарегистрировано у 9/14 (64,3%). Пятеро (35,7%) пациентов получили запланированные 6 циклов лечения. У 6/14 (42,9%) интервал между курсами химиотерапии пришлось увеличивать в связи с развитием гематологической токсичности различной тяжести (у двоих максимальный интервал между курсами составил 2,5 месяца). У 3/6 было отмечено прогрессирование после 4 курса и у 3, несмотря на «растянутость» периода лечения, все же удалось провести 6 курсов химиотерапии и зарегистрирован эффект от лечения. Редукции доз винорельбина не было. Плотность режимов терапии суммирована в таблице 31.

**Таблица 31.** — Относительная интенсивность доз винорельбина в III линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры.

Режим химиотерапии	Винорельбин (n-14)
100% RDI, n (%)	8 (57,1)
Снижение RDI, n (%)	6 (42,9)

Эффективность данного лечения представлена в таблице 32.

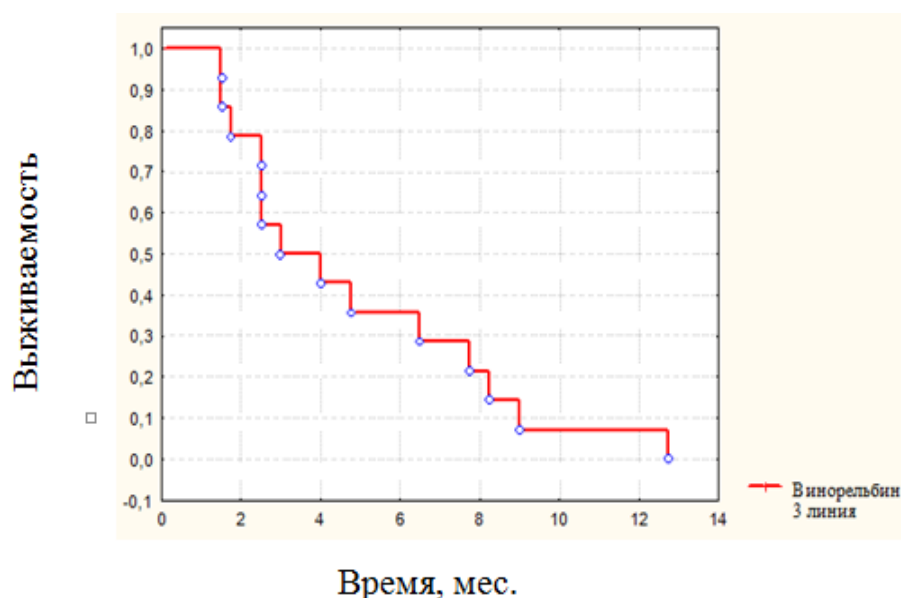
**Таблица 32.** — Эффективность III линии химиотерапии винорельбином злокачественной мезотелиомы плевры.

	Группа Н. (14) n (%)
Полный эффект	0 (0)
Частичный эффект	1 (7)
Стабилизация более 6 мес.	4 (28,6)
Прогрессирование	9 (64,3)

Винорельбин в III линии оказался малоэффективным. Полных эффектов не было зарегистрировано, у 64,3% пациентов заболевание прогрессировало на данной терапии. Контроль роста опухоли был достигнут в 35,7% случаев.

Таким образом, при использовании винорельбина в III линии лечения была отмечена стабилизация болезни более 6 мес. у 28,6% наряду с выраженной гематологической токсичностью.

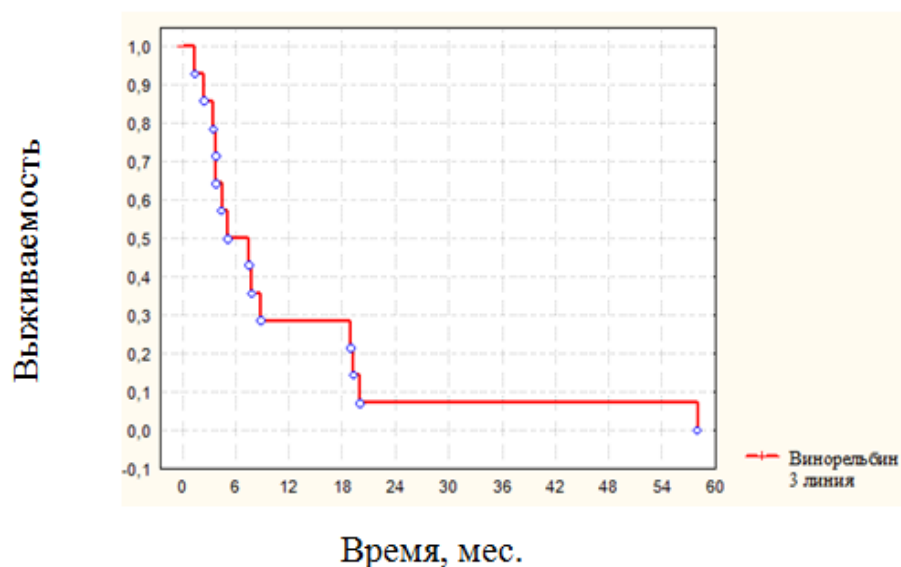
Кривая выживаемости без прогрессирования у пациентов, получивших III линию химиотерапии винорельбином, показана на рисунке 13.



**Рисунок 13.** — Кривая выживаемости без прогрессирования по Каплан-Майеру химиотерапии III линии винорельбином ЗМП.



Показатель мВБП в данной группе составил 3 месяца. Медиана общей выживаемости - 5,2 мес. и медиана 2-х летней общей выживаемости составила 7,1% (рисунок 14).



**Рисунок 14.** Кривая общей выживаемости по Каплан-Майеру пациентов, получивших химиотерапию III линии винорельбином при ЗМП.

#### 4.7. Заключение

К моменту завершения работы все пациенты, включенные в III линию лечения, погибли от прогрессирования опухолевого процесса. В результате анализа полученных данных, мы сделали следующий вывод: использование винорельбина в III линии химиотерапии ЗМП малоэффективно. Оно позволяет получить объективный эффект лишь у 7% пациентов, контроль роста опухоли у 35,7%, медиану выживаемости без прогрессирования – 3 мес., медиану общей выживаемости – 5,2 мес., а медиану 2-х летней выживаемости у 7,1% больных.

## ГЛАВА V. АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА PD-L1 ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЕ ПЛЕВРЫ.

### 5.1. Введение

В имеющейся литературе данные о роли PD-L1 при ЗМП, методике оценки экспрессии и пороговых уровнях экспрессии очень скудны. Для дальнейшего изучения распространенности и роли PD-L1 при ЗМП, мы измерили уровень PD-L1 белка с помощью анти-PD-L1 антитела 205921.

### 5.2. Результаты

Из 30 опухолевых блоков 18 (60%) были позитивны по экспрессии PD-L1. Дополнительно проведен анализ в зависимости от доли окрашенных клеток, что представлено в таблице 33.

**Таблица 33.** — Распределение пациентов в зависимости от доли PD-L1-позитивных клеток опухоли.

Доля PD-L1- позитивных клеток опухоли	n	%
$\leq 5\%$	12	40
$>5\% < 50\%$	8	26,7
$\geq 50\%$	10	33,3

У 12 (40%) пациентов отмечалась экспрессия ниже 5%-порогового значения. Высокий уровень экспрессии (более 50% опухолевых клеток экспрессировали PD-L1) отмечен у 10 пациентов (33,3%). В оставшихся 8 случаях (26,7%) от 6 до 50% опухолевых клеток экспрессировали PD-L1, что было расценено как средний уровень экспрессии.

Отмечена связь между экспрессией PD-L1 и гистологическим подтипом ЗМП. Эпителиоидный тип ЗМП встречался у 22 (73,3%) больных. При этом с негативным статусом PD-L1 было 55% (12/22), со средним уровнем экспрессии - 36% (8/22), с высоким уровнем экспрессии - 9% случаев (2/22) (таблица 34).

**Таблица 34.** — Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли и экспрессии PD-L1.

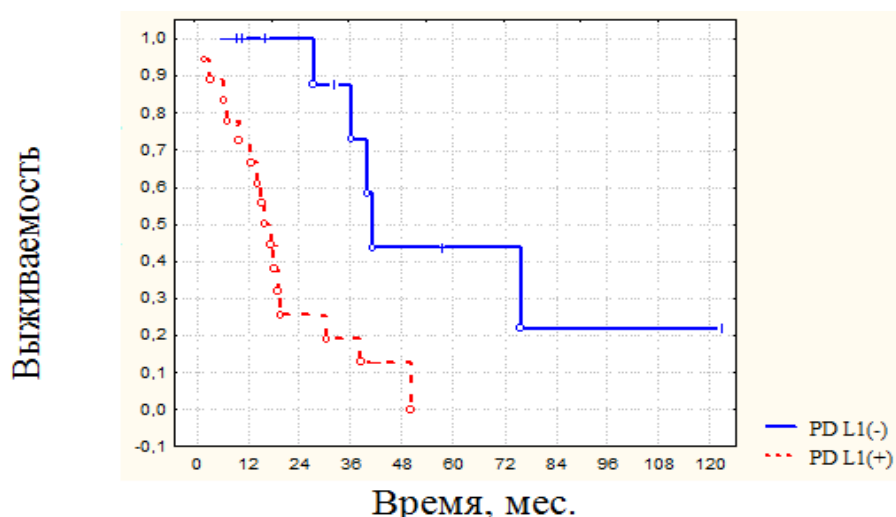
Доля PD-L1 позитивных клеток опухоли	Эпителиоидный тип (n=22)	Неэпителиоидный тип (n=8)
≤ 5%	12 (55%)	-
>5%< 50%	8 (36%)	-
≥50%	2 (9%)	8 (100%)

При неэпителиоидном типе ЗМП (8/30 – 26,6%) высокий уровень экспрессии выявлен во всех случаях (100%).

### 5.3. Выживаемость и экспрессия PD-L1

В нашем исследовании экспрессия PD-L1 в опухоли коррелировала с отдаленными результатами. Пациенты с PD-L1-отрицательным статусом ЗМП демонстрировали более высокую общую выживаемость по сравнению с группой, где PD-L1-статус был выше порогового значения.

Медиана общей выживаемости при PD-L1 позитивном статусе составила 15,6 мес, тогда как при негативном статусе 41,0 мес ( $p=0,00294$  Cox's f-test.  $p=0,00188$  Long-Rank test) (рисунок 15).



**Рисунок 15.** — Кривая общей выживаемости в зависимости от экспрессии PDL-1 в клетках опухоли при ЗМП.

Показатели 2-х и 3х-летней общей выживаемости больных с отрицательным PD-L1-статусом опухоли составили 100 и 73% соответственно, тогда как для положительного PD-L1 статуса эти показатели составляли 26 и 19,1%.

Используя многофакторный анализ с моделью регрессии Кокса, которая включала многие переменные, мы обнаружили, что PD-L1 является важным прогностическим фактором, экспрессия которого коррелирует с общей выживаемостью пациентов со ЗМП.

#### **5.4. Заключение**

Наши данные показывают, что ЗМП экспрессирует PD-L1 в 60% случаев, что ассоциировано с плохим прогнозом. При неэпителиоидном типе экспрессия PD-L1 встречается чаще, чем при эпителиоидном. Экспрессия PD-L1 является прогностическим маркером продолжительности жизни больных ЗМП и может стать мишенью для иммунотерапии.

Таким образом, это первые данные в России, в которых представлены результаты оценки клинико-молекулярных характеристик ЗМП с учетом уровня экспрессии PD-L1. Наши данные показывают, что этот параметр может быть использован как прогностический маркер продолжительности жизни, а также предиктор ответа на анти-PD1/PD-L1 иммунотерапию.

## ГЛАВА VI. ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ТИМИДИЛАТСИНТЕТАЗЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ.

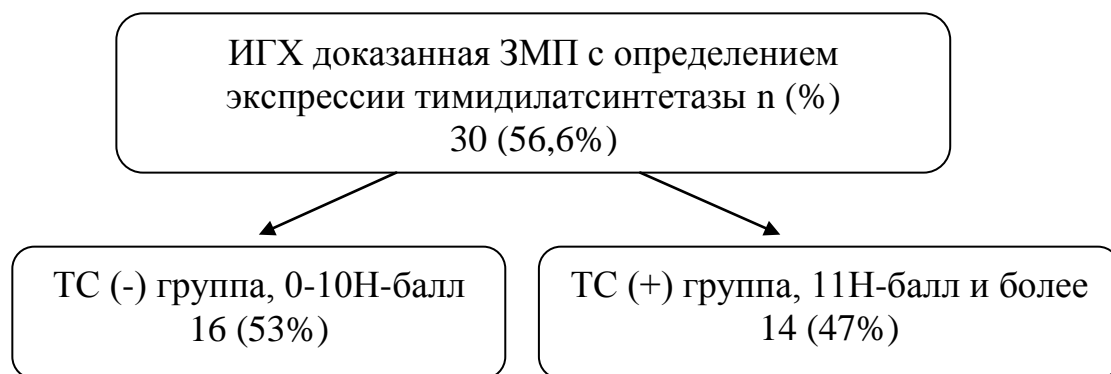
### 6.1. Введение

Зная механизм действия пеметрекседа, который ингибирует основные ферменты, участвующие в синтезе пуриновых оснований, мы решили оценить влияние ее экспрессии на эффективность I линии лечения пеметрекседом.

Мы предположили, что клинические преимущества режима пеметрексед / цисплатин (карбоплатин) будут более выражены у пациентов с низкой экспрессией ТС в опухоли, чем у пациентов с высокой экспрессией. Пациенты случайным образом распределялись в группу лечения, включающим пеметрексед, и только потом оценивался уровень иммуногистохимической экспрессии ТС в опухолевых клетках.

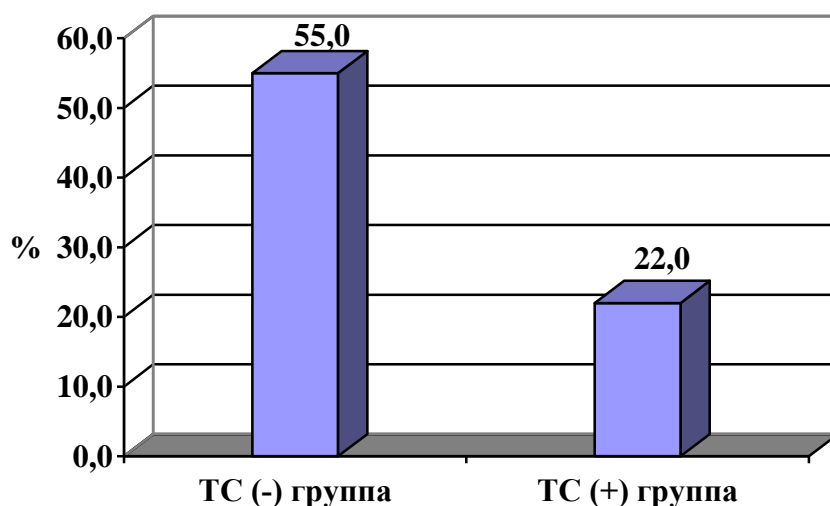
### 6.2. Результаты

В результате, мы получили 2 группы в зависимости от данного показателя (рисунок 16).



**Рисунок 16.** — Распределение больных в зависимости от экспрессии ТС.

В 53% случаев экспрессии ТС не выявлено. Частота объективных ответов при отсутствии экспрессии ТС в опухоли составила 55%, а при ее наличии - 22% с достоверным различием ( $p < 0,02$ ) (рисунок 17).



**Рисунок 17.** — Частота объективных ответов при лечении пеметрекседом в зависимости от экспрессии тимидилатсинтетазы в клетках ЗМП.

### 6.3. Заключение

В течение последних 14 лет пеметрексед остается приоритетным препаратом при выборе лечения неоперабельной ЗМП. Учитывая те факты, что его противоопухолевое действие главным образом осуществляется за счет ингибирования ТС и что при некоторых исследованиях выявлена связь с высоким уровнем ТС и резистентностью к данному антифолату, то мы проанализировали эффективность пеметрекседа в 1 линии лечения ЗМП в зависимости от уровня экспрессии тимидилатсинтетазы в опухолевых клетках.

Полученные данные свидетельствуют о том, экспрессию ТС можно использовать в качестве потенциального прогностического маркера эффективности лечения. Дополнительные проспективные исследования с участием более крупных когорт, возможно, подтвердят диагностическую ценность экспрессии данного белка.

### МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ.

Мы проанализировали более 70 различных клинико-биохимических и морфологических параметров с целью выявления наиболее значимых факторов,

влияющих на 3-х летнюю выживаемость. Были выделены 13 значимых факторов, которые представлены в таблице 35.

**Таблица 35.** — Шкала прогностических факторов 3-х летней общей выживаемости при ЗМП.

Признак	Градация	P < ,001 f	Значение	Коэффициент веса
Стадия болезни	II	P = ,073 f*	-238	0,1554
	III		16	
	IV		74	
Лейкоциты	До 8,5	P = ,022 f	-66	0,1059
	Более 8,6		124	
PD-L1	PD-L1 (-)	P > ,100 f*	-121	0,1018
	PD-L1 (+)		107	
Потеря веса	Да	P = ,016 f	164	0,0943
	Нет		-47	
Hb	До 120 г/л	P = ,035 f	155	0,0793
	Более 120 г/л		-41	
ECOG до лечения	0	P = ,026 f*	-80	0,0767
	1		70	
	2		30	
Сторона поражения	Одна сторона	P > ,100 f*	139	0,0584
	Две стороны		-11	
TNM	T1	P > ,100 x*	-6	0,0581
	T2		-63	
	T3		22	
	T4		131	
Ответ на лечение	ПЭ	P > ,100 x*	-7	0,0393
	ЧЭ		-105	
	СТ		10	
	ПР		103	
Фибриноген	Норма	P > ,100 f	-34	0,0297
	Повышен		62	
Д-димер	Норма	P > ,100 f	-26	0,0280
	Повышен		77	
Гистотип	Эпителиоидный	P > ,100 f*	-11	0,0198
	Неэпителиоидный		81	
Эвакуация плеврита	Да	P > ,100 f*	34	0,0164
	Нет		-43	
Чувствительность: 84,6% ( 45,0% - 99,3%), Специфичность: 75,0% ( 10,4% - 99,9%), Точность: 82,4% (48,2% - 98,0%). Пороговое значение – 0.				

При отрицательных значениях суммы коэффициентов с вероятностью 75% можно говорить, что пациент переживет 3-х летний период. При сумме коэффициентов с положительным результатом вероятность «недожития» до 3 лет составляет 85%.

При сумме коэффициентов +/-50 пациент находится в группе риска и должен быть под более тщательным наблюдением врача.

К благоприятным факторам прогноза относились: ранняя стадия болезни, отсутствие лейкоцитоза, отрицательная экспрессия PDL-1, отсутствие потери веса и анемии.



## ВЫВОДЫ

Злокачественная мезотелиома плевры до сих пор остается редкой, малоизученной опухолью с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к химиотерапии. За последние 10 лет отмечен неуклонный рост заболеваемости. Без лечения средняя продолжительность жизни составляет 9 мес., а 5-летняя выживаемость не превышает 3%. Стандартом терапии I линии нерезектабельной мезотелиомы является комбинация пеметрекседа с цисплатином, показавшая увеличение частоты объективных ответов до 41%, медианы выживаемости без прогрессирования до 5,7 мес. и медианы общей выживаемости до 12,1 мес., что оказалось статистически значимо выше указанных показателей при монотерапии цисплатином. Результаты исследования II фазы также показали увеличение медианы выживаемости без прогрессирования до 6,5 мес. и общей выживаемости до 12,7 мес. на фоне комбинированного режима химиотерапии пеметрекседа с карбоплатином. Другая наиболее активная схема комбинированной химиотерапии, которая использовалась с достаточной эффективностью до появления пеметрекседа в клинической практике – комбинация гемцитабина с препаратами платины. Этот режим продолжает активно использоваться для лечения ЗМП.

Мы проанализировали результаты применения двух наиболее активных режимов химиотерапии ЗМП в первой и во второй линиях лечения, а также оценили терапевтическую возможность применения винорельбина в III линии лечения. Все отдаленные результаты суммированы в таблице 36.

**Таблица 36. — Эффективность химиотерапии I-III линии злокачественной мезотелиомы плевры.**

ХТ	Линия лечения	мБРВ(мес)	мОВ(мес)	2-летняя ОВ	3-летняя ОВ
РР	I	12,6	22,4	48,7%	35,5%
ГР	I	10,66	23,5	46,5%	34,0%
РР	II	8,0	18,5	44,5%	21,2%
ГР	II	5,4	15,5	38%	16,3%
Винорельбин	III	3	5,2	7,1%	-

ХТ – химиотерапия, РР – пеметрексед/цисплатин, ГР – гемцитабин/цисплатин, мБРВ – медиана безрецидивной выживаемости, мОВ- медиана общей выживаемости, ОВ – общая выживаемость

Оба режима химиотерапии как в первой, так и во второй линии лечения были идентичны по показателям непосредственных и отдаленных результатов эффективности лечения. В результате нашей работы мы пришли к следующим выводам:

1) Эффективность режимов пеметрексед/препараты платины и гемцитабин/препараты платины в I линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры (ЗМП) сопоставимы. Объективный эффект достигнут в 30% с пеметрекседом и в 35% с гемцитабином. Медиана выживаемости без прогрессирования - 12,6 и 10,6 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости составила 22,4 и 23,5мес.

2) Токсичность 3-4 ст. химиотерапии I линии ЗМП статистически не различались между группами. Исключение составили анемия при лечении пеметрекседом (40%) и нейтропения при лечении гемцитабином (52%) ( $p=0,02$ ).

3) Эффективность II линии химиотерапии теми же комбинированными режимами сопоставима между группами. Объективный эффект отмечен в 18,8% в группе пеметрекседа и 5% - гемцитабина ( $p<0,2$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,0 и 5,4 мес. Медиана общей выживаемости составила 18,5 и 15,5 мес. соответственно

4) Токсичность 3-4 степени статистически не различались при использовании пеметрекседа/препараты платины и гемцитабина/препараты

платины во II линии лечения ЗМП. Исключение составили нейтропения (50%) и слабость (31%), которые чаще отмечались в группе пеметрекседа с карбоплатином.

5) Использование винорельбина в III линии химиотерапии ЗМП малоэффективно. Оно позволяет получить объективный эффект у 7% пациентов, контроль роста опухоли – 43%, медиану выживаемости без прогрессирования – 3 мес., медиану общей выживаемости – 5,2 мес., 2-х летнюю выживаемость – 7,1% больных.

6) Экспрессия тимидилатсинтетазы в клетках опухоли может быть использована как потенциальный прогностический маркер эффективности лечения пеметрекседом. Частота объективных ответов в ТС-отрицательной группе составила 55%, в ТС-положительной – 22% ( $p < 0,02$ ).

7) Экспрессия PD-L1 является прогностическим маркером продолжительности жизни больных ЗМП и может стать мишенью для иммунотерапии. Медиана общей выживаемости при PDL-1(+) статусе составила 15,6 мес и 41,0 мес. при PD-L1 (-) статусе. ( $p=0,00294$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Mesothelioma Center 2015 by the Mesothelioma Cancer Alliance at Mesothelioma [Электронный ресурс] <http://www.asbestos.com>, <http://www.mesothelioma.com>
2. Conelly, R.R. Demographic patterns for mesothelioma in the United States / R.R. Conelly, R. Spirtas, M.H. Myers et al. // J.Clin.Oncol. – 1997. – Vol. 8. – P.1063.
3. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – 2015. – С. 8-9.
4. Van Meerbeeck, J.P. Malignant pleural mesothelioma: the standard of care and challenges for future management / J.P. van Meerbeeck, A. Scherpereel, V.F. Surmont et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2011. – Vol. 78. – P. 92-111.
5. Vogelzang, N.J. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma / N.J. Vogelzang, J.J. Rusthoven, J. Symanowski et al. // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 2636-2644.
6. Saint-Pierre, M.D. Malignant Pleural Mesothelioma Outcomes in the Era of Combined Platinum and Folate Antimetabolite / M.D. Saint-Pierre, C. Pease, H. Mithoowani et al. // Hindawi Publishing Corporation, Lung Cancer International. – 2015; Article ID 590148:7. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/590148>.
7. Knuutila, A. Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma and the clinical outcome / Knuutila A1, Salomaa ER, Saikkonen S et al. // Clin Respir J. – 2012. – Vol. 6(2). – P. 96-103. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00252.x.
8. Nowak, A.K. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma / A.K. Nowak, M.J. Byrne, R. Williamson et al. // Br. J. Cancer. – 2002. – Vol. 87. – P. 491 - 496.

9. Travis, W.D. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / W.D. Travis, E. Brambilla, A.P. Burke // International Agency for Research on Cancer. – Lyon, France. – 2015. – P. 412.
10. Lantuejoul, S. PD-L1 Testing for Immune Checkpoint Inhibitors in Mesothelioma: For Want of Anything Better? / S. Lantuejoul, N. Le Stang, F. Damiola et al. // J. Thoracic Oncol. – 2017. – Vol. 5. – P. 778-781.
11. Nicolson, M.C. Thymidylate synthase expression and outcome of patients receiving pemetrexed for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in a prospective blinded assessment phase II clinical trial / M.C. Nicolson, D.A. Fennell, D. Ferry et al. // J. Thorac. Oncol. – 2013. – Vol. 8. – P. 930-939.
12. Sun, J.M. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy / J.M. Sun, J. Han, J.S. Ahn et al. // J. Thorac. Oncol. – 2011. – Vol. 6. – P. 1392-1399.
13. Яблонский, П.К. Злокачественная мезотелиома плевры / П.К. Яблонский, А.С. Петров // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7(3). – С. 179-188.
14. Wagner, J.C. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in northwestern Cape Providence / J.C.Wagner, C.A. Sleggs P. Marchand // Br. J. Ind. Med. – 1960. – Vol. 17. – P. 260-271.
15. Богуш, Л.К. О мезотелиомах плевры / Л.К. Богуш, И.А. Жаркович, Н.Е. Кубрик и др. // Вопросы онкологии. – 1975. – Т. XXI (7). – С. 3-8.
16. Захарычев, В.Д. Мезотелиома плевры / В.Д. Захарычев, С.С. Замятин, А.М. Левченко и др. // Вопросы онкологии. – 1986. – Т. XXXII (5). – С. 91-94.
17. Хейтова, Л.К. Еще раз о мезотелиомах / Л.К. Хейтова // Архив патологии. – 1989. – Т. 51(8). – С. 62-65.
18. Бычков, М.Б. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения / М.Б. Бычков, С.А. Большакова, Ю.М. Бычков // Современная онкология. – 2005. – Т. 7 (3). – С. 142-144.

19. Войцеховский, В.В. Особенности диагностики злокачественной мезотелиомы плевры / В.В. Войцеховский, Н.Д. Гоборов, А.А. Григоренко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Т. 60. – С. 85-93.
20. Carbone, M. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. / Carbone M, Kanodia S, Chao A et al. // J. Thorac. Oncol. – 2016. – Vol. 11. – P. 1246-1262.
21. Linton, A. The ticking time-bomb of asbestos: Its insidious role in the development of malignant mesothelioma / A. Linton, J. Vardy, S. Clarke et al. // J. Critical Rev. Oncol. / Hemat. – 2012. – Vol. 84(2). – P. 200-212.
22. Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite, and Anthophyllite). Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts 100 C. – Geneva: WHO Press. – 2012. – P. 219-310.
23. Васильева, Л.А. Канцерогенная и фиброгенная активность синтетических амфиболовых асбестов с различной химической структурой / Л.А. Васильева, Л.Н. Пылев, Л.Н. Пивоварова и др. // Экспериментальная онкология. – 1991. – Т. 13(6). – С. 12-15.
24. Brown, L.M. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma / L.M. Brown, R.A. Howard, L.B. Travis // Cancer. – 2006. – Vol. 107. – P. 2741-2742.
25. Teta, M.J. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma / M.J. Teta, E. Lau, B.K. Scurman et al. // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – P. 1432-1438.
26. Dogan, A.U. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey / A.U. Dogan, Y.I. Baris, M. Dogan et al. // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66, N 10. – P. 5063-5068.
27. Bocchetta, M.I. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos co-carcinogenesis / M.I. Bocchetta, Di Resta, A. Powers et al. // Proc.Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 10214-10219.

28. Сперанская, О. Асбест: реальность, проблемы, рекомендации (обзор) / О. Сперанская, О. Цигулева, Л. Астанина // *Women in Europe for a Common Future, WECF.* – 2008. – С. 9-11.
29. Объединение независимых экспертов в области минеральных ресурсов, металлургии и химической промышленности. Обзор рынка асбеста в СНГ. Инфомайн. – 2017. – Т. 6. – С. 17-18. – [Электронный ресурс] INFOMINE Research Group [www.infomine.ru](http://www.infomine.ru); e-mail: [info@infomine.ru](mailto:info@infomine.ru)
30. Robinson, B.W. Malignant mesothelioma / B.W. Robinson, A.W. Musk, R.A. Lake // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 397-408.
31. Robinson, B.M. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective / B.M. Robinson // *Ann. Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 1. – P. 491.
32. Hodgson, J.T. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050 / J.T. Hodgson, D.M. McElvenny, A.J. Darnton et al. // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 587-593.
33. Бычков, М.Б. Мезотелиома плевры и брюшины / М.Б. Бычков, А.К. Шамилов, Ф.Г. Иванова и др. // *Рос. онкол. журнал.* – 1997. – Т. 4. – С. 48-51.
34. Геологическая служба США [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:<http://www.usgs.gov/> (дата обращения 11.03.2015)
35. Обзор рынка асбеста в СНГ. – [Электронный ресурс] URL: [http://www.analitika.kz/images/unifiles\\_1hcgoz.pdf](http://www.analitika.kz/images/unifiles_1hcgoz.pdf) (дата обращения 16.01.2015).
36. Wagner, J.C. Mesotelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials / J.C.Wagner, G. Berry, V. Timbrell // *Br. J. Cancer.* – 1973. – Vol. 28(2). – P.173-185.
37. Шабад, Л.М. О возможной бластомогенной активности хризотил-асбеста Джетыгаринского месторождения / Л.М. Шабад, Л.Н. Пылев, Б.А. Неменко // *Профессиональный рак.* – М., 1974. – С. 35-39.
38. Пылев, Л.Н. Бластомогенная активность природных и синтетических асбестов при введении в легкие хомячков / Л.Н. Пылев, Т.Ф. Кулагина // *Эксп. онкология.* – 1981. – Т. 3(1). – С. 63-67.

39. Пылев, Л.Н. О механизме индукции асбестом мезотелиом плевры у крыс / Л.Н. Пылев, Т.Ф. Кулагина // *Вопр. онкологии.* – 1976. – Т. 22(2). – С. 63-68.
40. Пылев, Л.Н. Интермиттирующее действие асбестовой пыли и плевральный канцерогенез у крыс / Л.Н. Пылев, Н.М. Стадникова, Е.В. Клейменова и др. // *Гигиена и санитария.* – 1994. – №.7. – С. 30-32.
41. Nishimura, Y. Suppressive effect of asbestos on cytotoxicity of human NK cells / Y. Nishimura, N. Kumagai, M. Maeda et al. // *Int. J. Immunopath & Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 5-10.
42. Maeda, M. Decreased CXCR3 Expression in CD4+ T Cells Exposed to asbestos or Derived from asbestos-exposed patients / M. Maeda, Y. Nishimura, H. Yayashi et al. // *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 45(4). – P. 795-803.
43. Bograd, A.J. Immune responses and immunotherapeutic interventions in malignant pleural mesothelioma / A.J. Bograd, K. Suzuki, E.Vertes et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy.* – 2011. – Vol. 60, N 11. – P. 1509-1527.
44. Calabro, L. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial / L. Calabro, A. Morra, E. Fonsatti et al. // *Lancet. Oncology.* – 2013. – Vol. 14(11). – P. 1104-1111.
45. Carbone, M. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma / M. Carbone, H.I. Pass, P. Rizzo et al. // *Oncogene.* – 1994. – Vol. 9. – P. 1781-1790.
46. MacLachlan, D.S. SV40 in human tumors: new documents shed light on the apparent controversy / D.S. MacLachlan // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol. 22. – P. 3495-3499
47. Janssen, Y.M. Asbestos induces nuclear factor kappa B (NF-kappa B) DNA-binding activity and NF-kappa B-dependent gene expression in tracheal epithelial cells / Y.M. Janssen, A. Barchowsky, M. Treadwell et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 8458-8462.



48. Simeonova, P.P. Asbestos induction of nuclear transcription factor and interleukin 8 gene regulation / P.P. Simeonova, M. I. Luster // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 1996. – Vol. 15. – P. 787-795.
49. Murthy, S.S. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma / S.S. Murthy, J.R. Testa // *J. Cell Physiol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 150-157.
50. Taguchi, T. Recurrent deletions of specific chromosomal sites in 1p, 3p, 6q, and 9p in human malignant mesothelioma / T. Taguchi, S.C. Jhanwar, J.M. Siegfried et al. // *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. – P. 4349-4355.
51. Fletcher, A. Diagnostic relevance of clonal cytogenetic aberrations in malignant soft-tissue tumors / A. Fletcher, H.P. Kazakewich, F.A. Hoffer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 436-442.
52. Cheng, J.Q. P16 alterations and deletion mapping of 9p21-p22 in malignant mesothelioma / J.Q. Cheng, S.C. Jhanwar, W.M. Klein et al. // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 5547-5551.
53. Xio, S. Co-deletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma / S. Xio, D. Li, J. Vijg, D.J. Sugarbaker et al. // *Oncogene.* – 1995. – Vol. 11. – P.511-515.
54. Tolnay, E. Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor c-Met are overexpressed and associated with an increased microvessel density in malignant pleural mesothelioma / E. Tolnay, C. Kuhnen, T. Wiethège et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 124. – P. 291-296.
55. Dazzi, H. Malignant pleural mesothelioma and epidermal growth factor receptor (EGF-R): relationship of EGF-R with histology and survival using fixwd paraffin embedded tissue and the F4, monoclonal antibody / H. Dazzi, P.S. Hasleton, N. Thatcher et al. // *Br. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 61. – P. 924-926.
56. Versnel, M.A. Human malignant mesothelioma cell lines express PDGF beta-receptors whereas cultured normal mesothelial cells express predominantly PDGF alpfa-receptors / M.A. Versnel, L. Claesson-Welsh, A. Yammacher et al. // *Oncogene.* – 1991. – Vol. 6. – P. 2005-2011.

57. Fitzpatrick, D.R. Transforming growth factor-beta: antisense RNA-mediated inhibition affects anchorage-independent growth, tumorigenicity and tumour-infiltrating T-cells in malignant mesothelioma / D.R. Fitzpatrick, H. Bielefeldt-Ohmann, R.P. Himbeck et al. // *Growth Factor*. – 1994. – Vol. 11. – P. 29-44.
58. Yasumitsu, A. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in malignant pleural mesothelioma / A. Yasumitsu, C. Tabata, R. Tabata et al. // *J. Thoracic. Oncology*. – 2010. – Vol. 5(4). – P. 479-483.
59. Robinson, B.W. Advances in Malignant Mesothelioma / B.W. Robinson, R.A. Lake // *New. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1591-1603.
60. Teta, M.J. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates / M.J. Teta, P.J. Mink, E. Lau et al. // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2008. – Vol. 17. – P. 525-534.
61. Музалевский, П.Н. Мезотелиома. Распространенность и модифицирующие факторы (литературный обзор) / П.Н. Музалевский, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев и др. // *Сибирский онкологический журнал*. – 2007. – Т. 2(22). – С. 77-83
62. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) / Cancer Statistics Review 1973–1999 // Anon (2003) // [seer cancer gov/csr/1973–1999/overview/overview 21 pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1973–1999/overview/overview21.pdf).
63. Robinson, B.M. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective / B.M. Robinson // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol.1. – P. 491-496.
64. Hodgson, J.T. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050 / J.T. Hodgson, D.M. McElvenny, A.J. Darnton, et al. // *Br. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 92. – P. 587-593.
65. Parkin, D.M. Cancer Incidence in Five Continents / D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay et al. // IARC Press. – Lyon, 2002. – Vol. 8. – P. 456-468.
66. Leigh, J. Malignant mesothelioma in Australia, 1945–2000 / J. Leigh, P. Davidson, L. Hendrie et al. // *Am. J. Ind. Med.* – 2002. – Vol. 41. – P. 188-201.

67. Gennaro, V. Incidence of pleural mesothelioma in Liguria Region, Italy (1996-2002) / V. Gennaro, D. Ugolini, P. Viarengo, et al. // *Eur J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41. – P. 2709-4714.
68. Hansen, H.H. Mesothelioma. Lung cancer therapy annual / H.H. Hansen, P.A. Bunn Jr. // Taylor & Francis. – 2005. – P. 127-140.
69. Peto, J. The European mesothelioma epidemic / J. Peto, A. Decarli, F. Levi et al. // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 79. – P. 666-672.
70. Yang, H. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis / H. Yang, J.R. Testa, M. Carbone // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 147-157.
71. Мерабишвили, В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2010г., углублённая разработка базы данных регистра по международным стандартам). Ежегодник популяционного ракового регистра №17 / В.М. Мерабишвили; под ред. проф. Ю.А.Щербука, проф. А.М.Беляева. – СПб.: ООО «Изд.- полиграф. комп. КОСТА». – 2011. – С. 332.
72. Российский статистический ежегодник: Стат. сб. – М., 2009: Росстат. – С. 795.
73. Лазарев, А.Ф. Мезотелиома плевры: этиология, заболеваемость, диагностика, лечение, выживаемость / А.Ф. Лазарев, О.Г. Григорук, Л.М. Базулина и др. // *Российский онкологический журнал.* – 2013. – Т.5. – С. 15-20.
74. Горбунова, В.А. Характеристика пациентов с мезотелиомой плевры в Российской Федерации / В.А. Горбунова // *Value in Health.* – 2014. – Т. 17 (7). – С. A323-A686.
75. Kashanskii, S.V. Mesothelioma in Russia: systematic review of 3576 published cases from occupational medicine viewpoint / S.V. Kashanskii // *Med. Tr. Prom. Ekol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 15-21.
76. Finn, R.S. Postmortem Findings of Malignant Pleural Mesothelioma: A Two-Center Study of 318 Patients / R.S. Finn, F.J.H. Brims, A. Gandhi et al. // *Chest* 2012. – Vol. 142(5). – P. 1267-1273.

77. Hillerdal, G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases / G. Hillerdal // *Br. J. Dis. Chest.* – 1983. – Vol. 77. – P. 321-343.
78. Bech, C. Polyneuropathy in a patient with malignant pleural mesothelioma: a paraneoplastic syndrome / C. Bech, J.B.Sorensen // *J. Thorac. Oncol.* 2008. – Vol. 3(11). – P. 1359-1360.
79. Rudd, R.M. Malignant mesothelioma / R.M. Rudd // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 93. – P. 105-123.
80. Van Zandwijk, N. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma / N. van Zandwijk, C. Clarke, D. Henderson et al. // *J. Thorac. Dis.* – 2013. – Vol. 5. – P. E254-307.
81. Inui, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management / A. Inui // *CA Cancer J. Clin.* – 2002. – Vol. 52. – P. 72-91.
82. Pass, H.I. Bening and malignant mesothelioma / H.I. Pass, N.T. Vogelzang, S.M. Hahn et al. // *Cancer: principles and practice of oncology* / V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, eds. – 8<sup>th</sup> ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2008. – P. 1835-1862.
83. Travis, W.D. (WHO). Histological typing of lung and pleural tumour / W.D. Travis, T.V. Colby, B. Corrin et al. – Berlin: Springer. – 1999. – ISBN -13978-3-540-65219-9.
84. Inai, K. Pathology of mesothelioma / K. Inai // *Environ Health Prev Med.* 2008. – Vol. 13(2). – P. 60-64.
85. Park, E.K. Biomarkers for early detection of mesothelioma in asbestos-exposed subjects / E.K. Park, P.S. Thomas, D.H. Yates // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 48(11). – P. 1673-1674.
86. Rai, A.J. Soluble mesothelin related peptides (SMRP) and osteopontin as protein biomarkers for malignant mesothelioma: Analytical validation of ELISA based assays and characterization at mRNA and protein levels / A.J. Rai, R.M. Flores, A. Mathew et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 48 (2). – P. 271-278.
87. Klebe, S. Early stages of mesothelioma, screening and biomarkers / S. Klebe, D.W. Henderson // *Recent Results Cancer Res.* – 2011. – Vol. 189. – P. 169-193.

88. Kao, S.C. Molecular biomarkers in malignant mesothelioma: state of the art / S.C. Kao, G. Reid, N. van Zandwijk et al. // *Pathol.* – 2011. – Vol. 43(3). – P. 201-212.
89. van der Bij, S. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review / S. van der Bij, E. Schaake, H. Koffijberg et al. // *British J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104(8). – P. 1325-1333.
90. Truong, M.T. Malignant Pleural Mesothelioma: Role of CT, MRI, and PET/CT in Staging Evaluation and Treatment Considerations / M.T. Truong, C. Viswanathan, M.B. Godoy et al. // *J. Semin. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 48(4). – P. 323-334
91. Broncano, J. Functional Imaging of Malignant Pleural Mesothelioma and other Pleural and Chest Wall Lesions / J. Broncano, M.J. Garsia-Velloso, T. Martin-Noguerol et al. // *J. Functional Imaging Oncol.* – 2014. – Vol. 2(6). – P. 751-770.
92. Erasmus, J.J. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications / J.J. Erasmus, M.T. Truong, W.R. Smythe et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 129(6). – P. 1364-1370.
93. Rusch, V.W. A Multicenter Study of Volumetric Computed Tomography for Staging Malignant Pleural Mesothelioma / V.W. Rusch, R. Gill, A. Mitchell et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102(4). – P. 1059-1066.
94. Kruse, M. FDG PET/CT in the Management of Primary Pleural Tumors and Pleural Metastases / M. Kruse, S. Sherry, V. Paidpally et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 201. – P. 215-226.
95. Tan, C. Role of integrated 18-fluorodeoxyglucose position emission tomography-computed tomography in patients surveillance after multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma / C. Tan, S. Barrington, S. Rankin et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5(3). – P. 385-388.
96. Bueno, R. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma / R. Bueno, J. Reblando, J. Glickman et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 78 (5). – P. 1774-1776

97. Adams, R.F. Percutaneous Image-Guided Cutting Needle Biopsy of the Pleura in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma / R.F. Adams, W. Gray, R. Davies et al. // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1798-1802.
98. Boutin, C. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging / C. Boutin, F. Rey, J. Gouvernet et al. // *Cancer*. – 1993. – Vol. 72. – P. 394.
99. Metintas, M. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial / M. Metintas, G. Ak, E. Dundar et al. // *Chest*. – 2010. – Vol. 137(6). – P. 1362-1368.
100. Zahid, I. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? / I. Zahid, S. Sharif, T. Routledge et al. // *Interactive Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 12(2). – P. 254-259.
101. Grossebner, M. Mesothelioma - VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation / M.W. Grossebner, A.A. Arifi, M. Goddard et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol. 16(6). – P. 619-623.
102. Tassi, G.F. Thoracoscopy in Pleural malignant Mesothelioma Diagnosis / G.F. Tassi, G.P. Marchetti, F. Fattibene et al. // *Diagn. Ther. Endosc.* – 1997. – Vol. 7. – P. 147-151.
103. Wald, O. Role of thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy in the diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma / O. Wald, S.S. Groth, B.M. Burt et al. // *J. Vis. Surg.* – 2016. – Vol. 2. – P. 129.
104. Rice, D. Extended Surgical Staging for Potentially Resectable Malignant Pleural Mesothelioma / D. Rice, J. Erasmus, C. Stevens et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 1988-1993.
105. Pass, H. Malignant pleural mesothelioma: Surgical roles and novel therapies / H. Pass // *Clin. Lung. Cancer* – 2001. – Vol. 3 (2). – P. 102-117.
106. Bishop, J.A. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant

mesothelioma / J.A. Bishop, R. Sharma, P.B. Illei // *Human Pathol.* – 2010. – Vol. 41(1). – P. 20-25.

107. Wirth, P.R. Immunohistochemical evaluation of seven monoclonal antibodies for differentiation of pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma / P.R. Wirth, J. Legier, G.L. Wright et al. // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67(3). – P. 655-662.

108. Yaziji, H. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity / H. Yaziji // *Mod. Pathol.* – 2006. – Vol. 19(4). – P. 514-523.

109. Husain, A.N. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group / A.N. Husain, T.V. Colby, N.G. Ordóñez et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 133(8). – P. 1317-1331.

110. Rusch, V.W. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group / V.W. Rusch // *Chest.* – 1995. – Vol. 108. – P. 1122-1128.

111. Amin, M.B. AJCC (American Joint Committee on Cancer). *Cancer Staging Manual* / M.B. Amin, S.B. Edge, F.L. Greene et al. – 8th ed. – Chicago: Springer, 2017.

112. Herndon, J.E. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B / J.E. Herndon, M.R. Green, A.P. Chahinian et al. // *Chest.* – 1998. – Vol. 113. – P. 723-731.

113. Curran, D. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience / D. Curran, T. Sahmoud, P. Therasse et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 145-152.

114. Edwards, J.G. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems / J.G. Edwards, K.R. Abrams, J.N. Leverment, et al. // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 731-735.

115. Scherpereel, A. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural

mesothelioma / A. Scherpereel, P. Astoul, P. Baas et al. // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 479-495.

116. Zucali, P.A. Biology and management of malignant pleural mesothelioma / P.A. Zucali, G. Giaccone // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 42. – P. 2706-2714.

117. Musk, A.W. Predicting survival in malignant mesothelioma / A.W. Musk, N. Olsen, H. Alfonso et al. // *Eur Respir J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1420-1424.

118. Fennell, D.A. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials / D.A. Fennell, A. Parmar, J. Shamash et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 184-189.

119. Bottomley, A. Symptoms and patient-reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma / A. Bottomley, C. Coens, F. Efficace et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 5770-5776.

120. Sauter, E.R. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation / E.R. Sauter, C. Langer, L.R. Coia et al. // *J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 60. – P. 100-105.

121. Rusch, V. A phase II trial of pleuroectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma / V. Rusch, L. Saltz, E. Venkatraman et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 1156-1163.

122. Maziak, D.E. Cancer Care Ontario program in evidence-based care lung cancer disease site group. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary / D.E. Maziak, A. Gagliardi, A.E. Haynes et al. // *Lung Cancer.* – 2005. – Vol. 48. – P. 157-169.

123. Stahel, R. Neoadjuvant chemotherapy in malignant pleural mesothelioma / R. Stahel, W. Weder // *Lung Cancer.* – 2005. – Vol. 49. – P. 69-70.

124. Flores, R.M. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience / R.M. Flores // *Lung Cancer.* – 2005. – Vol. 49. – P. 71-74.



125. Rusch, V.W. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A lung cancer study group trial / V.W. Rusch, S. Piantadosi, E.C. Holmes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol. 102(1). – P. 1-9.

126. Trousse, D.S. Is malignant pleural mesothelioma a surgical disease? A review of 83 consecutive extra-pleural pneumonectomies. / D.S. Trousse, J.P. Avaro, X.B. D'Journo et al. // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2009. – Vol. 36(4). – P. 759-763.

127. Rintoul, R.C. MesoVATS Collaborators: Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial / R.C. Rintoul, A.J. Ritchie, J.G. Edwards et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – P. 1118-1127.

128. Walker, S. Current best practice in the evaluation and management of malignant pleural effusions / S. Walker, A.C. Bibby, N.A. Maskell // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2017. – Vol. 11(2). – P. 105-114.

129. Flores, R.M. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients / R.M. Flores, H.I. Pass, V.E. Seshan et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol.135 (3). – P. 620-626.

130. Бычков, М.Б. Мезотелиома плевры. Клиника, диагностика, лечение. Газета общества онкологов-химиотерапевтов / М.Б. Бычков. – 2012. – Т. 5. – С. 11-12.

131. Bolukbas, S. Safety and efficacy of trimodality therapy in patients undergoing extrapleural pneumonectomy / S. Bolukbas, C. Manegold, M. Eberlein // *Lung Cancer.* – 2011. – Vol. 71. – P. 75-81.

132. Seiki, Hasegava Evolution of surgical approach in malignant pleural mesothelioma / S. Hasegava et al. – 2016. Abst. MS09.06. iMig2016.org.

133. Thomas, R. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future / R. Thomas, R. Francis, H. Davies et al. // *Respirology.* – 2014. – Vol. 19. – P. 809-822.

134. Basso, S.M. Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. Preliminary results / S.M. Basso, F. Mazza, B. Marzano et al. // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32. – P. 5131-5134.
135. Boshuizen, R.C. The use of indwelling pleural catheters for the management of malignant pleural effusion - direct costs in a Dutch hospital / R.C. Boshuizen, S. Onderwater, S.J. Burgers, et al. // *Respiration.* – 2013. – Vol. 86. – P. 224-228.
136. Dresler, C.M. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion / C.M. Dresler, J. Olak, J.E. Herndon et al. // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 909-915.
137. Fysh, E.T. Pleurodesis outcome in malignant pleural mesothelioma / E.T. Fysh, S.K. Tan, C.A. Read et al. // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 594-596.
138. Lee, P. Point/Counterpoint Editorials. Should thoracoscopic talc pleurodesis be the first choice management for malignant effusion? / P. Lee, R. Light // *Chest.* – 2012. – Vol.142. – P. 15-21,
139. Lui, M. Complications of indwelling pleural catheter use and their management / M.Lui, R. Thomas, Y.Lee // *BMJ Open Respir. Res.* – 2016. – Vol. 3. – P. e000123.
140. Rimner, A. Phase II study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma / A. Rimner , M.G. Zauderer , D.R. Gomez et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 2761-2768.
141. Finkelstein, S.E. The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology / S.E. Finkelstein, R. Timmerman, W.H. McBride et al. // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011; Article ID 439752, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2011/439752>.
142. Rusch, V.W. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma / V.W. Rusch, K. Rosenzweig, E. Venkatraman et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. – Surg.* – 2001. – Vol. 122. – P. 788-795.

143. Yajnik, S. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma / S. Yajnik, K.E. Rosenzweig, B. Mychalczak et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 56. – P. 1319-1326.
144. Donato, V. Malignant Pleural Mesothelioma: Management and Role of Radiation Therapy / V. Donato, J. Dognini, S. Arcangeli et al. // *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.* – 2013. – S2:011. doi:10.4172/2155-9619.S2-011.
145. O'Brien, M.E. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial / M.E. O'Brien, D. Watkins, C. Ryan et al. // *Ann. Oncol.* – 2006. – P. 270-275.
146. Berghmans, T. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis / T. Berghmans, M. Paesmans, Y. Lalami et al. // *Lung Cancer.* – 2002. – Vol. 38(2). – P. 111-121.
147. Baas, P. Chemotherapy for malignant mesothelioma: from doxorubicin to vinorelbine / P. Baas // *Semin.Oncology.* – 2002. – Vol. 29(1). – P. 62-69.
148. Baas, P. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Baas, D. Fennell, K.M. Kerr et al. // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, Suppl. 5. – P. v31–v39.
149. Fennell, D.A. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma / D.A. Fennell, G. Gaudino, K.J. O'Byrne et al. // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2008. – N 5. – P. 136-147.
150. Bibby, A.C. Medical and oncological management of malignant mesothelioma / A.C. Bibby, L. Gibbs, J.P. Braybrooke // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* – 2015. – Vol. 76. – P. 384-389.
151. Nowak, A.K. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma / A.K. Nowak, M.J. Byrne, R. Willianson et al. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 87. – P. 491-496.
152. Van Haarst, J.M. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma / J.M. Van Haarst, J. Baas, C.H. Manegold et al. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86. – P. 342-345.

153. Berghmans, T. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis / T. Berghmans, M. Paesmans, Y. Lalami et al. // *Lung Cancer*. – 2002. – Vol. 38. – P. 111-121.

154. Muers, M.F. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial / M.F. Muers, R.J. Stephens, P. Fisher et al. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1685-1694.

155. Vogelzang, N.J. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma / N.J. Vogelzang, J.J. Rusthoven, J. Symanowski et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2636-2644.

156. van Meerbeeck, J.P. 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.P. van Meerbeeck, R. Gaafar, C. Manegold et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6881-6889.

157. Scagliotti, G.V. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma / G.V. Scagliotti, D.M. Shin, H.L. Kindler et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – P.1556-1561.

158. Santoro, A. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program / Santoro A, M.E. O'Brien, R.A. Stahel et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 756-763.

159. Ceresoli, G.L. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma / G.L. Ceresoli, P.A. Zucali, A.G. Favaretto et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1443-1448.

160. Ceresoli, G.L. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials / G.L. Ceresoli, B. Castagneto, P.A. Zucali et al. // *Br. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 99. – P. 51-56.

161. Castagneto, B. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) / B. Castagneto, M. Botta, E. Aitini et al. // *Ann Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 370-373.

162. Katirtzoglou, N. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study / N. Katirtzoglou, I. Gkiozos, N. Makrilia et al. // *Clin. Lung. Cancer.* – 2010. – Vol. 11. – P. 30-35.

163. Taylor, P. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program / P. Taylor, B. Castagneto, G. Dark et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 764-771.

164. Kindler, H. The role of gemcitabine in the treatment of malignant mesothelioma / H. Kindler, J. van Meerbeeck // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 70-76.

165. Janne, P.A. An update of pemetrexed plus gemcitabine as front-line chemotherapy for patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II clinical trial / P.A. Janne, G.R. Simon, C.J. Langer et al. // *Proc ASCO-2005*; abs. 7067.

166. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Malignant Pleural Mesothelioma. – V1. – 2017. Available at: <http://www.nccn.org>.

167. Бычков, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению мезотелиомы плевры / М.Б. Бычков, С.Г. Багрова, Л.Ю. Владимирова и др. // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* – 2017. – Т. 7. – С. 48-56.

168. Ak, G. The effectiveness and safety of platinum-based pemetrexed and platinum-based gemcitabine treatment in patients with malignant pleural mesothelioma / G. Ak, S. Metintas, M. Akarsu et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 510.

169. Jassem, J. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma / J. Jassem, R. Ramlau, A. Santoro et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1698-1704.

170. Ceresoli, G.L. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma / G.L. Ceresoli, P.A. Zucali, F. De Vincenzo et al. // *Lung Cancer*. – 2011. – Vol. 72. – P. 73-77.

171. Manegold, C. Second-line (post-study) chemotherapy received by patient treated in the phase III trial of pemetrexed with cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma / C. Manegold, J. Symanowski, U. Gatzemeier et al. // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 923-927.

172. Stebbing, J. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma / J. Stebbing, T. Powles, K. McPherson et al. // *Lung Cancer*. – 2009. – Vol. 63. – P. 94-97.

173. Zucali, P.A. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma / P.A. Zucali, G.L. Ceresoli, I. Garassino et al. // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112. – P. 1555-1561.

174. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey / P.A. Zucali, G.L. Ceresoli, I. Garassino et al. // *Lung Cancer*. – 2012. – Vol. 75. – P. 360-367.

175. Okuno, S.H. A phase 2 study of gemcitabine and epirubicin for the treatment of pleural mesothelioma: a North Central Cancer Treatment Study, N0021 / S.H. Okuno, R. Delaune, J.A. Sloan et al. // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112. – P. 1772-1779.

176. Castagneto, B. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study / B. Castagneto, S. Zai, D. Dongiovanni et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 223-226.

177. Zauderer, M.G. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma / M.G. Zauderer, S.L. Kass, K. Woo et al. // *Lung Cancer*. – 2014. – Vol. 84. – P. 271-274.

178. Fennell, D.A. Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma / D.A. Fennell, J.P. Steele, J. Shamash et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 93-99.

179. Arrieta, O. A phase II trial of prolonged, continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced malignant pleural mesothelioma / O. Arrieta, D. López-Macías, V.O. Mendoza-García et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 73(5). – P. 975-982.

180. Sorensen, J.B. Second-line oral vinorelbine following first-line platinum and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma / J.B. Sorensen, S. Langer, E.M. Urbanska et al. // *European J. Clin. Med. Oncol.* – 2012. – Vol 4, Issue 4. – P. 1-7.

181. Danenberg, P.V. Thymidylate synthase: a target enzyme in cancer chemotherapy / P.V. Danenberg // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1977. – N 473. – P.73-92.

182. Абсалямова, О.В. Значение уровня тимидилатсинтетазы для прогноза и эффекта химиотерапии при колоректальном раке / О.В. Абсалямова, Е.В. Степанова, М.Р. Личиницер // *Современная онкология.* – 2004. – № 4. – С. 155-157.

183. Hashimoto, H. Significance of thymidylate synthase gene expression level in patients with adenocarcinoma of the lung / H. Hashimoto, Y. Ozeki, M. Sato et al. // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P.1595-1601.

184. Ozasa, H. Significance of thymidylate synthase for resistance to pemetrexed in lung cancer / H. Ozasa, T. Oguri, T. Uemura et al. // *Cancer Sci.* – 2010. – N 101. – P.161-166.

185. Chen, C. Thymidylate synthase and dihydrofolate reductase expression in non-small-cell lung carcinoma: The association with treatment efficacy of pemetrexed / C. Chen, Y. Chang, J. Shih et al. // *Lung Cancer.* – 2011. – N 74. – P.132-138.

186. Christoph, D.C. Significance of folate receptor alpha and thymidylate synthase protein expression in patients with non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed / D.C. Christoph, B.R. Asuncion, B. Hassan et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – N 8. – P.19-30.

187. Zucali, P. New tricks for old biomarkers: thymidylate synthase expression as a predictor of pemetrexed activity in malignant mesothelioma / P.A. Zucali, E. Giovannetti, Y.G. Assaraf et al. // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 7 (21). – P. 1560-1561.

188. Buikhuisen, W.A. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review / W.A. Buikhuisen, B.I. Hiddinga, P. Baas et al. // *Lung Cancer*. – 2015. – Vol. 89. – P. 223-231.
189. Krug, L.M. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial / L.M. Krug, H.L. Kindler, H. Calvert et al. // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 447-456.
190. Govindan, R. Gefitinib in patient with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B / R. Govindan, R.A. Kratzke, J.E. Hernod et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 2300-2304.
191. Mathy, A. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial / A. Mathy, P. Baas, O. Dalesio et al. // *Lung Cancer*. – 2005. – Vol. 50. – P. 83-86.
192. Cortese, J.F. Common EGFR mutations conferring sensitivity to gefitinib in lung adenocarcinoma are not prevalent in human malignant mesothelioma / J.F. Cortese, A.L. Gowda, A. Wali et al. // *Int. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 118. – P. 521-522.
193. Agarwal, V. Targeted epidermal growth factor receptor therapy in malignant pleural mesothelioma: where do we stand? / V. Agarwal, M.J. Lind, L. Cawkwell // *Cancer Treat Rev.* – 2011. – Vol. 37. – P. 533-542.
194. Kawaguchi, K. Combined inhibition of MET and EGFR suppresses proliferation of malignant mesothelioma cells / K. Kawaguchi, H. Murakami, T. Taniguchi et al. // *Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1097-1105.
195. Garland, L. Molecular correlates of the EGFR signaling pathway in association with SWOG S0218: A phase II study of oral EGFR tyrosine kinase inhibitor OSI-774 (NSC-718781) in patients with malignant pleural mesothelioma / L. Garland, C. Rankin, K. Scott et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22 (abstr 3007).
196. Kim, K.B. Phase I/II and pharmacodynamic study of dovitinib (TKI258), an inhibitor of fibroblast growth factor receptors and VEGF receptors, in patients with advanced melanoma / K.B. Kim, J. Chesney, D. Robinson et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17. – P. 7451-7461.



197. Kalra, N. Efficacy of anti-insulin-like growth factor I receptor monoclonal antibody cixutumumab in mesothelioma is highly correlated with insulin growth factor-I receptor sites/cell / N. Kalra, J. Zhang, Y. Yu et al. // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 131. – P. 2143-2152.
198. Cunha, S.I. Genetic and pharmacological targeting of activin receptor-like kinase 1 impairs tumor growth and angiogenesis / S.I. Cunha, E. Pardali, M.Thorikay et al. // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207. – P. 85-100.
199. Gregorc, V. Phase II study of asparagine-glycine-arginine-human tumor necrosis factor alpha, aselective vascular targeting agent, in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma / V. Gregorc, P.A. Zucali, A. Santoro et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2604-2611.
200. Gregorc, V. Defining the optimal biological dose of NGR-hTNF, a selective vascular targeting agent, in advanced solid tumours / V. Gregorc, G. Citterio, G. Vitali et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46. – P. 198-206.
201. Hao, H. Focal adhesion kinase as potential target for cancer therapy (Review) / H. Hao, Y. Naomoto, X. Bao et al. // *Oncol. Rep.* – 2009. – Vol. 22. – P. 973-979.
202. Ceresoli, G.L. Anti-angiogenic therapies for malignant pleural mesothelioma / G.L. Ceresoli, P.A. Zucali // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2012. – Vol. 21. – P. 833-844.
203. Jahan, T. Vatalanib in malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30107) / T. Jahan, L.Gu, R. Kratzke et al. // *Lung Cancer.* – 2012. – Vol. 76(3). – P. 393-396.
204. Baas, P. Thalidamide in patients with malignant pleural mesothelioma / P. Baas, W. Boogerd, O. Dalesio et al. // *Lung Cancer.* – 2005. – Vol. 48. – P. 291-296.
205. Garland, L.L. Phase II study of cediranib in patients with malignant pleural mesothelioma: SWOG S0509 / L.L. Garland, K. Chansky, A.J. Wozniak et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1938-1945.

206. Dowell, J.E. A multicenter phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma / J.E. Dowell, F.R. Dunphy, R.N. Taub et al. // *Lung Cancer*. – 2012. – Vol. 77. – P. 567-571.
207. Kindler, H.L. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma / H.L. Kindler, T.G. Karrison, D.R. Gandara et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2509-2515.
208. Grosso, F. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-Meso trial / F. Grosso, N. Steele, S. Novello et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Sep 11. doi: 10.1200/JCO.2017.72.9012.
209. Ключагина, Ю.И. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей / Ю.И. Ключагина, З.А. Соколова, М.А. Барышникова // *Онкопедиатрия*. – 2017. – Т. 4(1). – С. 49-55.
210. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D.M. Pardoll // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012. – Vol.12 (4). – P. 252-264.
211. Swaika, A. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy / A. Swaika, W.A. Hammond, R.W. Joseph // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 67(2 Pt A). – P. 4-17.
212. Боголюбова, А.В. Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») / А.В. Боголюбова, Г.А. Ефимов, М.С. Друцкая и др. // *Медицинская иммунология*. – 2015. – Т. 17(5). – С. 395-406.
213. Dong, H. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. / H. Dong, S.E. Strome, D.R. Salomao et al. // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8(8). – P. 793-800.
214. Quezada, S.A. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer / S.A. Quezada, K.S. Peggs // *Br. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 108(8). – P. 1560-1565.

215. Zeng, J. Expression of programmed cell death-ligand 1 and its correlation with clinical outcomes in gliomas / J. Zeng, X. Zhang, H. Chen et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7(8). – P. 8944-8955.
216. Nishimura, H. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor / H. Nishimura, M. Nose, H. Hiai et al. // *Immunity*. – 1999. – Vol. 11(2). – P. 141-151.
217. Hamanishi, J. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer / J. Hamanishi, M. Mandai, M. Iwasaki et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104(9). – P. 3360-3365.
218. Konishi, J. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression / J. Konishi, K. Yamazaki, M. Azuma et al. // *Clin. Cancer Res*. – 2004. – Vol. 10. – P. 5094-5100.
219. Ohigashi, Y. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer / Y. Ohigashi, M. Sho, Y. Yamada et al. // *Clin. Cancer Res*. – 2005. – Vol. 11. – P. 2947-2953.
220. Mansfield, A. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis / A. Mansfield, A. Roden, T. Peikert et al. // *J. Thorac. Oncol*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1036-1040.
221. Brahmer, J. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer / J. Brahmer, S. Tykodi, L. Chow et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2012. – Vol. 366. – P. 2455-2465.
222. Hamid, O. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma / O. Hamid, C. Robert, A. Daud et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 134-144.
223. Herbst, R. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors / R. Herbst, M. Gordon, G. Fine et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2013. – Vol. 31, suppl; abstr 3000.

224. Topalian, S. Safety, activity and immune correlates of anti-PD1 antibody in cancer / S. Topalian, S. Hodi, J. Brahmer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 2443-2454.
225. Cedres, S. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 in Malignant Pleural Mesothelioma / S. Cedrés, S. Ponce-Aix, J. Zugazagoitia et al. // *PLOS One J.* – 2015. – Vol. 10(3). – P. e0121071. doi: 10.1371/journal.pone.0121071.
226. Calabrò, L. Immune checkpoint blockade in malignant mesothelioma: A novel therapeutic strategy against a deadly disease? / L. Calabrò, M. Maio // *Oncoimmunol.* – 2014. – Vol. 3. – P. e27482.
227. Kindler, H.L. Tremelimumab as second- or third-line treatment of unresectable malignant mesothelioma (MM): results from the global, double-blind, placebo-controlled DETERMINE study / H.L. Kindler, A. Scherpereel, L. Calabrò et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 8502.
228. Hassan, R. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers / R. Hassan, S.J. Cohen, M. Phillips et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16. – P. 6132-6138.
229. Krug, L.M. WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer / L.M. Krug, T. Dao, A.B. Brown et al. // *Cancer Immunol Immunother.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1467-1479.
230. Scherpereel, A. ASCO Annual Meeting. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial / A. Scherpereel, J. Mazieres, L. Greillier et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, suppl; abst. LBA8507).
231. Myrne, M.J. Modified RECIST criteria of assessment of response in malignant pleural mesothelioma / M.J. Myrne, A.K. Nowak // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 257-260.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AJCC - Американский объединенный комитет по изучению рака.
- Akt - альфа серин/треониновая протеинкиназа
- ASCO – Американское общество клинической онкологии
- AUC – площадь по кривой (для расчета доз карбоплатина)
- BAР-1 - BRCA-1 ассоциированный белок
- CALGB - Группа Б по исследованию рака и лейкозов (Исследовательская и правоохранительная группа в США)
- CD - цитотоксические Т-клеточные лимфоциты
- СК - цитокератин
- c-kit – трансмембральный рецептор фактора стволовых клеток
- CTLA-4 - цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4
- ECOG – шкала оценки общего состояния больного
- EGF - эпидермальный фактор роста
- EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
- ESMO – Европейское сообщество медицинской онкологии
- HGF - гепатоцитарный фактор роста
- IMIG – Национальная группа по изучению мезотелиомы
- NCCN - это альянс двадцати пяти онкологических центров в Соединенных Штатах, большинство из которых определены Национальным Институтом Рака США
- NF-2 – нейрофиброматоз 2 типа
- NFκB - белок из семейства NF-κB/Rel класса I, одна из субъединиц фактора транскрипции
- NK – натуральный киллер
- PDGF - тромбоцитарный фактор роста
- PDGFR – рецептор тромбоцитарного фактора роста
- PD-L1 - лиганд-1 программируемой клеточной смерти

PTEN – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, удаленной с хромосомы 10

RDI - относительная интенсивность дозы

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

SV-40 - полиомавирус

TAG – Т антиген

TKI – ингибиторы тирозинкиназы

TNF- $\alpha$  - Фактор- $\alpha$  некроза опухоли

TNM – аббревиатура международной классификации стадий злокачественных новообразований

TTF-1 - транскрипторный фактор-1 щитовидной железы

VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста

WT-1 - продукт гена опухоли Вильмса

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время

АПТВ-тест - тест, используемый для оценки эффективности внутреннего пути активации протромбина

АСТ - аспартатаминотрансфераза

в/в - внутривенно

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВДП – время до прогрессирования

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВТС - видеоторакоскопия

ГАРФТ - глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазы

ГХП - гипертермическая химиоперфузия

ДГФР – дегидрофолатредуктаза

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ЗМП – злокачественная мезотелиома плевры

ЗНО - злокачественное новообразование

ЗНП - злокачественные новообразования плевры  
ИГХ – иммуногистохимическое исследование  
ИЛ – интерлейкин  
ИЦХ – иммуноцитохимическое исследование  
КРО – контроль роста опухоли  
КТ – компьютерная томография  
л/у – лимфатические узлы/узел  
ЛДГ - лактатдегидрогеназа  
ЛТ – лучевая терапия  
мВДП – медиана времени до прогрессирования  
мг/м<sup>2</sup> – миллиграмм на квадратный метр  
мОВ – медиана общей выживаемости  
МП – мезотелиома плевры  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
НП – новообразования плевры  
ОВ – общая выживаемость  
ОЭ – объективный эффект  
П/Д - плеврэктомия/декортикация лёгкого  
ПХТ - полихимиотерапия  
ПЭ – полный эффект  
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография  
ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией  
РОНЦ – Российский онкологический научный центр  
т-РНК – транспортная рибонуклеиновая кислота  
ТС – тимидилатсинтетаза  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФГБУ НМИЦО – Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

ФДГ ПЭТ-КТ - Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), при которой используется 18-фтордезоксиглюкоза (18-ФДГ)

ФДТ - фотодинамическая терапия

ФНО - фактор некроза опухоли

ЧОО - частоты объективных ответов

ЧЭ – частичный эффект

ЭПП - экстраплевральная пневмонэктомия.