

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
С 38.4	Злокачественное новообразование плевры
С 45.0	Мезотелиома

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ЛТ	лучевая терапия
МП	мезотелиома плевры
ПХТ	полихимиотерапия
КТ	компьютерная томография
УД	уровень доказательности
Мтс	метастаз (метастазы)

1.4 Пользователи протокола: врачи онкологи, химиотерапевты, хирурги, лучевые терапевты, врачи общей практики.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение [9]:

Мезотелиома плевры – опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся из мезотелия плевры.

1.8 Классификация:

Гистологическая классификация опухолей плевры:

I. Мезотелиальные опухоли	<ul style="list-style-type: none"> • диффузная злокачественная мезотелиом; • эпителиоидная мезотелиома; • саркоматоидная мезотелиома; • десмопластическая мезотелиома; • бифазная мезотелиома; • локализованная злокачественная мезотелиома; • другие опухоли мезотелиального происхождения; • высокодифференцированная папиллярная мезотелиома; • аденоматоидная опухоль.
II. Лимфопролиферативные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • первичная экссудативная Лимфома; • пиоторакс-ассоциированный с лимфомой.
III. Мезенхимальные опухоли	<ul style="list-style-type: none"> • эпителиальная гемангиоэндотелиома; • ангиосаркома; • синовиальная саркома; • монофазная; • бифазная; • солитарная фиброма; • кальцифицирующая опухоль плевры; • десмопластическая круглоклеточная опухоль.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ ПО TNM: определение распространения первичной опухоли (T:

T_x – первичная опухоль не может быть оценена

T₀ – отсутствие данных о первичной опухоли

T₁ – опухоль прорастает в париетальную плевру на стороне поражения с очаговым поражением висцеральной плевры или без него

T1a – опухоль прорастает париетальную (медиастинальную, диафрагмальную) плевру на стороне поражения без вовлечения висцеральной плевро

T1b – опухоль прорастает париетальную (медиастинальную, диафрагмальную) плевру на стороне поражения с очаговым поражением висцеральной плевро

T2 – опухоль прорастает в любую поверхность париетальной плевро на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик:

- сливающаяся опухоль висцеральной плевро (включая борозду);
- инвазия в мышцу диафрагмы;
- инвазия в паренхиму легкого

T3*– опухоль прорастает в любую поверхность париетальной плевро на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик:

- инвазия во внутригрудную фасцию;
- инвазия в жировую клетчатку средостения;
- единичный опухолевый узел, прорастающий мягкие ткани грудной клетки;
- поражение перикарда не на всю толщ

T4** – опухоль прорастает в любую поверхность париетальной плевро на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик:

- диффузная или многоочаговая инвазия в мягкие ткани грудной клетки;
- любое поражение ребер;
- прорастание через диафрагму в брюшину;
- прорастание в любой орган (органы) средостения;
- непосредственное распространение на плевру противоположной стороны;
- прорастание в позвоночник;
- распространение на внутреннюю поверхность перикарда;
- выпот в перикарде с положительной цитологией;
- прорастание в миокард;
- прорастание в плечевое сплетение

NB! * Характеризует очагово прогрессирующую, но потенциально резектабельную опухоль.

** Характеризует очагово прогрессирующую, технически нерезектабельную опухоль.

Региональные лимфатические узлы: региональными лимфатическими узлами являются внутригрудные узлы, внутренние грудные узлы, узлы лестничной мышцы и надключичные узлы.

Поражение региональных лимфатических узлов (N):

- **N_x** – региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
- **N₀** – нет метастазов в региональных лимфатических узлах
- **N₁** – метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения
- **N₂** – метастазы в лимфатических узлах (узле) под килем и/или медиастинальных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения
- **N₃** – метастазы на стороне поражения в медиастинальных, внутренних грудных лимфатических узлах (узле) ворот легкого и/или на стороне поражения либо на противоположной стороне надключичных лимфатических узлов (узле) или лимфатических узлах (узле) лестничной мышцы

Отдаленные метастазы (M):

- **M₀** – нет отдаленных метастазов

- **M1** – есть отдаленные метастазы

Отдаленные метастазы

Категории M1 и pM1 могут быть далее определены согласно следующим обозначениям:

Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER
Головной мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LYM	Кожа	SKI

Классификация стадий мезотелиомы плевры:

- Стадия IA – T1aN0M0
- Стадия IB – T1bN0M0
- Стадия II – T2N0M0
- Стадия III – T1-2N1M0, T1-2N2M0, T3N0-2M0, T4N0-3M0
- Стадия IV – T4N0-3M0, T1-4N3M0, T1-4N0-3M1

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

- **Жалобы и анамнез:** на кашель с мокротой или без, наличие или отсутствие прожилок крови в мокроте (кровохарканье), одышка при физической нагрузке, слабость, потливость по ночам, субфебрильная температура, похудание, локальные боли на стороне поражения опухолью. В анамнезе характерно – постепенное нарастание жалоб по мере прогрессирования болезни.

Физикальное обследование: осмотр, пальпация, перкуссия грудной клетки, аускультация легких.

Лабораторные исследования: по показаниям.

Изменения со стороны крови не являются патогномичными, однако на них следует отметить внимание при выраженном клиническом проявлении болезни. Наиболее часто при мезотелиоме отмечается анемия, увеличение СОЭ, при наличии плеврита может быть лейкоцитоз (особенно если больному производилась в общей лечебной сети трансторакальная пункция и эвакуация плевральной жидкости).

- ОАК – норма или незначительные не патогномичные изменения такие, как повышение СОЭ, анемия, лейкоцитоз;
- биохимического анализа крови – гипопропротеинемия, гиперглюкоземия;
- коагулограммы крови – склонность к гиперкоагуляции.

Инструментальные исследования:

- стандартное рентгенологическое исследование грудной клетки (рентгенография в прямой и боковой проекции) – для уточнения диагноза и локализации опухоли;
- компьютерная томография органов грудной клетки – для уточнения диагноза и локализации опухоли;
- прицельная биопсия опухоли (с целью забора материала для цитологического или/и гистологического исследования) путем трансторакальной пункции или же видеоторакоскопии (открытая биопсия путем торакотомии) – для верификации диагноза;

- УЗИ надключичных лимфатических узлов – для уточнения распространенности процесса и исключения Мтс лимфатических л/узлов;
- электрокардиография – для оценки сердечной функции (по показаниям);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для оценки состояния органов брюшной полости и исключения Мтс поражения печени, забрюшинных л/узлов и др. органов брюшной полости (по показаниям);
- видеобронхоскопия – для оценки состояния трахео-бронхиального дерева.

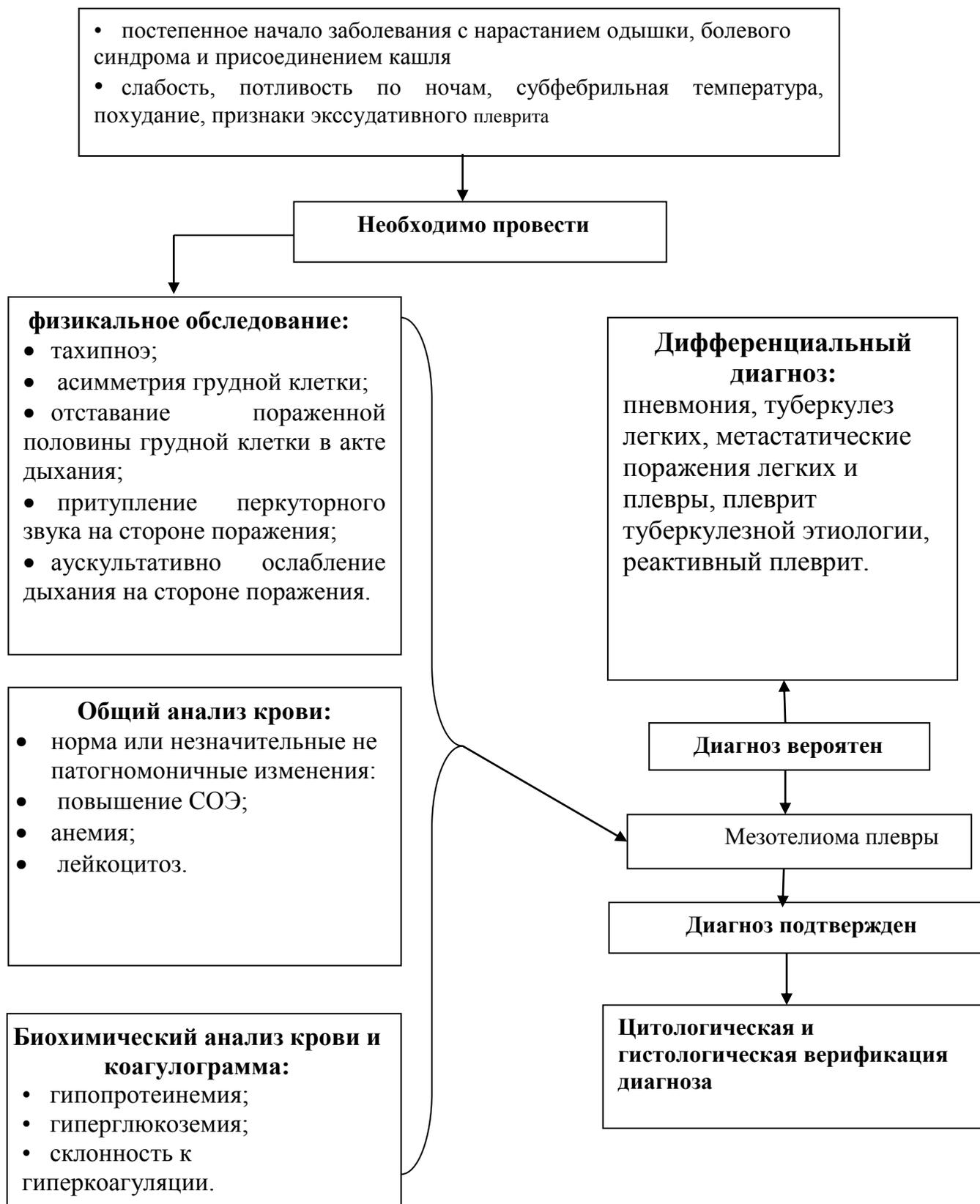
Дополнительные исследования по показаниям:

- срединная рентгеномография через корень легкого – для уточнения локализации опухоли.
- фиброгастродуоденоскопия – оценка функционального состояния желудка;
- ангиографическое исследование – оценка связи с магистральными сосудами и определение ангиоархитектоники опухоли;
- сцинтиграфия легких, печени – оценка функции легких и печени, уточнение объема поражения органа;
- компьютерная томография головного мозга, органов брюшной полости – исключение Мтс процесса;
- магнитно-резонансная томография – оценка размеров опухоли, распространенности процесса;
- ПЭТ КТ – оценка первичного очага, распространенности процесса и стадирования по TNM;
- МРТ всего тела (WHOLE BODY MRI) – оценка первичного очага, распространенности процесса и стадирования по TNM;
- спирография – для определения функции внешнего дыхания.

Показания для консультации специалистов:

- консультация узких специалистов – по показаниям.

2.2 Диагностический алгоритм: (схема)



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Пневмония, неспецифический плеврит	Характер поражения ткани легкого (воспалительный инфильтрат)	<ul style="list-style-type: none"> • срединная рентгеномография через корень легкого – для уточнения локализации опухоли; • сцинтиграфия легких – для оценки функции легких и печени, уточнение объема поражения органа; • ПЭТ КТ – для оценки первичного очага и распространенности процесса, для стадирования по TNM; • WHOLE BODY MRI (МРТ всего тела) – для оценки первичного очага и распространенности процесса, для стадирования по TNM; • спирография – для определения функции внешнего дыхания; • плевральная пункция с микроскопией жидкости. 	необъяснимая слабость, потливость, выраженная одышка, сухой надсадный кашель, выраженный болевой синдром, потеря веса более чем 5-7 кг за короткий промежуток времени. На обзорной рентгенографии утолщение плевры, локальная опухоль, на КТ и МРТ грудной клетки. отчетливо визуализируется узловое утолщение плевры и междолевых щелей, плевральный выпот, прорастание опухолевых масс в грудную стенку, средостение, диафрагму.
туберкулез легких, туберкулезный плеврит,	Характер поражения ткани легкого (специфическое воспаление, туберкулезный инфильтрат, туберкулема, туберкулезная каверна)	<ul style="list-style-type: none"> • срединная рентгеномография через корень легкого – для уточнения локализации опухоли. • сцинтиграфия легких – для оценки функции легких и печени, уточнение объема поражения органа. • ПЭТ КТ – для оценки первичного очага и распространенности процесса, для стадирования по tnm. • WHOLE BODY MRI (МРТ всего тела) – для 	На обзорной рентгенографии утолщение плевры, локальная опухоль, на КТ и МРТ грудной клетки. отчетливо визуализируется узловое утолщение плевры и междолевых щелей, плевральный выпот, прорастание опухолевых масс в грудную стенку, средостение,

		<p>оценки первичного очага и распространенности процесса, для стадирования по TNM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • спирография – для определение функции внешнего дыхания. • плевральная пункция с микроскопией жидкости. 	<p>диафрагму. При цитологическом исследовании диагноза наличие опухолевых клеток мезотелиомы в цитограммах.</p>
<p>Метастатические поражения легких и плевры</p>	<p>Характер поражения ткани легкого (множественные специфические поражения легких, канцероматоз)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • сцинтиграфия легких – для оценки функции легких и печени, уточнение объема поражения органа. • ПЭТ КТ – для оценки первичного очага и распространенности процесса, для стадирования по TNM. • WHOLE BODY MRI (МРТ всего тела) – для оценки первичного очага и распространенности процесса, для стадирования по TNM. • спирография – для определение функции внешнего дыхания. • плевральная пункция с микроскопией пунктата. 	<p>На обзорной рентгенографии утолщение плевры, локальная опухоль, на КТ и МРТ грудной клетки. отчетливо визуализируется узловое утолщение плевры и междолевых щелей, плевральный выпот, прорастание опухолевых масс в грудную стенку, средостение, диафрагму. Множественность поражения плевры и легких с обеих сторон, реже проявляется плевритом.</p> <p>При цитологическом исследовании диагноза наличие опухолевых клеток соответствующей опухоли (рака легких, рака молочной железы и др.) в цитограммах.</p>

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Больные, получающие системное лечение Цисплатином и Пеметрекседом в первой линии должны наблюдаться не менее чем 1 раз в месяц, так как в процессе терапии Пеметрекседом нарушается фолатный обмен (связывание ионов железа с фолатами при синтезе гемоглобина и нарушение обмена витамина В-12), поэтому пациентам назначаются табл. Фолиевой кислоты и вит В-12 в инъекциях на весь период первой линии химиотерапии, больные должны продолжать витаминотерапию даже после выписки из стационара в амбулаторных условиях.

За счет препаратов платины может быть угнетение функции костного мозга и развиваться лейкопения, тромбоцитопения, за счет интоксикации на фоне системной химиотерапии часто бывает тошнота и рвота, необходимо контролировать периферическую кровь ОАК (контроль анемии, лейкопении, тромбоцитопении), контролировать приверженность к витаминотерапии анемии (необходимо своевременно проводить контроль периферической крови не менее 1 раза в неделю назначать больным ОАК, не менее 1 раз в две недели биохимический анализ крови и ОАМ. При необходимости необходимо проводить своевременную коррекцию выявленных нарушений). По показаниям проводится – коррекция анемии (гемостимуляторы прямого действия Эпоэтин-бета/эпоэтин альфа/эпоэтин зета - 40000 ЕД подкожно 1 раз в неделю, препараты железа Диметикон 100 мг/2мл в/м 8-10 дней, Железа (III) гидроксид полимальтозат 100мг/2мл в/м 8-10 дней. При лейкопении назначается иммуностимуляция гранулоцит-колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) – Леногрстим 33,6 млн. МЕ подкожно 1 инъекция в сутки 1-3 дня, Филграстим раствор 0,3мл подкожно 1 раз в сутки, 1-3 дня. При тромбоцитопении в зависимости от степени и уровня снижения тромбоцитов тактика разная: при умеренной степени тромбоцитопении $Tr > 120-150$ тыс. наблюдение, при снижении тромбоцитов $Tr < 90-100$ рекомендуется прерывание химиотерапии на 1-2 недели с последующим продолжением лечения. При критическом снижении тромбоцитов $Tr < 25-50$ возможно назначение прямых стимуляторов тромбопоэза – таб. Элтромбопаг (Револейд) 100-150 мг внутрь 1 раз в день, 14-21 день.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- **Режим** общий;
- **Диета** стол №15.

3.2 Медикаментозное лечение: нет.

3.3 Хирургическое вмешательство:

- Прицельная биопсия опухоли (с целью забора материала для цитологического или/и гистологического исследования) путем трансторакальной пункции – для верификации диагноза.
- Показания: наличие опухоли плевры доступной для трансторакальной биопсии под рентгеновским флюороскопическим обзором;
- Противопоказания: тяжелые сопутствующие заболевания (инфаркт миокарда, ХСН, АГ высокий риск), осложнения – плеврит, ателектаз легкого, Мтс головного мозга, Мтс позвоночника не позволяющие пациенту принять необходимую укладку во время трансторакальной пункции под рентгеновским флюороскопическим обзором;

- Методика проведения: необходимо правильная укладка пациента по рентгеновским флюороскопическим обзором, определить наиболее близкую точку пункции опухоли по отношению к грудной клетке, обработка операционного поля, местная анестезия области пункции раствором Новокаина 0,5%-20-40мл, или Лидокаина 2%-10-12мл. Пункция трепан иглой диаметром G-16-G18, длина не менее 16-18см. Пункция иглы производится под контролем рентгеноскопии, во время которой больной должен сделать вдох и задержать дыхание, далее собственно трепанбиопсия. Для точной диагностики при адекватном проведении процедуры необходимо произвести не менее 2-4-х трепанбиопсий для достоверности полученного материала и достаточного объема гистологического материала. При проведении процедуры допускается сделать 2-6 мазков из полученного трепанбиоптата на предметные стекла для цитологического исследования с целью ускорения предварительной верификации диагноза.

3.4 Дальнейшее ведение:

- постстационарно больные наблюдаются у онкологов в поликлиниках по месту жительства 1 раз в 3 месяца в течение первого года жизни, далее каждые 6 мес. в течение второго года жизни, и далее 1 раз в год пожизненно;
- консультация специалиста ООД по показаниям.
Объем обследований при контрольном осмотре пациентов должен включать:
- жалобы, анамнез, физикальный осмотр;
- ОАК, ОАМ, БХ анализы крови;
- КТ органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭКГ, осмотр терапевта (кардиолога);
- сцинтиграфия скелета – 1 раз в год.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- отсутствие прогрессирования и диссеминации опухолевого процесса;
- длительность времени без прогрессирования;
- общая выживаемость.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- госпитализация для верификации диагноза при отрицательном результате трансторакальной биопсии или/и при не возможности верификации диагноза в амбулаторном этапе (сложная локализация, высокий риск осложнений), путем видеоторакоскопии или открытой биопсии (торакотомии);
- наличие опухолевого процесса, верифицированного гистологически или/и цитологически. Мезотелиома плевры (I-III стадии).

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Лечение мезотелиомы плевры является чрезвычайно сложным, так как на постановку правильного диагноза зачастую уходит 6-12 месяцев. Богатый опыт, накопленный врачами-онкологами, позволяет с уверенностью сказать, что лечение мезотелиомы плевры должно быть комбинированным, только в этом случае можно рассчитывать на относительно удовлетворительный исход заболевания. Своевременный комбинированный подход (операция, химиотерапия и лучевая терапия) позволяет уменьшить боли и увеличить продолжительность жизни пациента.

Наиболее распространенной схемой лечения мезотелиомы плевры является следующая:

- выполнение экстраплевральной плеврэктомии;
- через 1-1,5 месяца проведение химиотерапии с препаратами платины (до 6 курсов);
- лучевая терапия области удаленного легкого и средостения.

Хирургическое вмешательство является основным, но оно может быть проведено не каждому пациенту, а объем его чаще ограничивается паллиативными целями. Радикальные операции подразумевают удаление легкого и плевры, возможно иссечение опухолевой ткани с сохранением легкого, а паллиативное лечение заключается в наложении шунтов или плевродезе, препятствующем образованию избытка выпота.

Цель паллиативных операций – уменьшить болевой синдром и избавить пациента от накопления жидкости в плевральной полости со сдавлением тканей легкого.

Тяжелым проявлением опухоли является скопление плеврального выпота в грудной полости. Жидкости образуется довольно много, она ограничивает подвижность легкого и приводит к расстройствам дыхания и сердечной деятельности.

В качестве паллиативного метода может быть проведен *плевродез с распылением талька* при диагностической торакокопии. Тальк вызывает образование спаек в пораженной плевральной полости, листки плевры срастаются между собой, а возможность постоянного выделения жидкости устраняется. Эффективность операции достигает 80-100%, но если имеет место тотальное поражение опухолью серозной оболочки и спадение легкого, то процедура не принесет желаемого результата. В таком случае предпочтительно наложение плевро-перитонеального шунта для отведения излишков экссудата в брюшную полость.

Удаление пораженной плевры.

Другим вариантом паллиативного лечения считается *плеврэктомия* – удаление плевры для предотвращения продукции жидкости, а при невозможности и этого метода больному проводят *торакоцентез* – прокол и эвакуацию содержимого грудной полости. Плеврэктомия подразумевает удаление всей париетальной и частично – висцеральной плевры, а также при необходимости – фрагментов перикарда и диафрагмы. Операция обязательно дополняется химиотерапией и показывает неплохие результаты даже при значительном опухолевом поражении. Плеврэктомия позволяет не только устранить некоторые тяжелые проявления мезотелиомы, но и продлить жизнь пациентов с 4 до 14 месяцев.

Лечение мезотелиомы плевры в зависимости от стадии

Стадия заболевания	Методы лечения
Стадия IA (T1aN0M0)	Хирургическое лечение. Полихимиотерапия.
Стадия IB (T1bN0M0)	Хирургическое лечение. Полихимиотерапия.
Стадия II (T2N0M0)	Хирургическое лечение. Полихимиотерапия.
Стадия III T1-2N1M0, T1-2N2M0, T3N0-2M0, T4N0-3M0	Полихимиотерапия
Стадия IV T4N0-3M0, T1-4N3M0, T1-4N0-3M1	Химиолучевая терапия с паллиативной целью + симптоматическое лечение

5.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим общий;
- Диета стол №15.

5.2 Медикаментозное лечение;

Наиболее эффективные схемы полихимиотерапии:

PP: Повторение цикла каждые 3 нед.

пеметрексед	500 мг/м ² в/в в 1-й день	УД А
цисплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день	УДА

GP: Повторение цикла через 3-4 нед.

гемцитабин	1200 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	УД А
цисплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день	УД А

GS: Повторение цикла через 4 нед.

гемцитабин	1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни	УД А
карбоплатин	AUC5 в/в 1-й день	УД А

ТС: Повторение цикла каждые 3 нед. (**NB!** *применять после регистрации на территории РК)

ралтитрексед*	3 мг/м ² в/в в 1-й день	УД В
цисплатин	80 мг/м ² в/в в 1-й день	УД А

GEMOX: Повторение цикла каждые 3 нед.

гемцитабин	1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	УД А
оксалиплатин	80 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	УД В

IPM: Повторение цикла через 4 нед

иринотекан	100 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни	УД С
цисплатин	40 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни	УД А
митомицин	6 мг/м ² в/в в 1-й день	УД С

CAD: Повторение цикла через 3-4 нед

циклофосфамид	500 мг/м ² в/в в 1-й день	УД С
доксорубицин	50 мг/м ² в/в в 1-й день	УД В
дакарбазин	400 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни	УД С

AP: Повторение цикла через 3-4 нед

доксорубицин	90 мг/м ² в/в в 1-й день	УД В
цисплатин	100-120 мг/м ² в/в 2-3-часовая инфузия в 1-й день	УД А

MVP: Повторение цикла через 3 нед. (**NB!** *применять после регистрации на территории РК)

Митомицин*	8 мг/м ² в/в в 1-й день	УД С
винбластин	6 мг/м ² в/в в 1-й день	УД В
цисплатин	50 мг/м ² в/в в 1-й день	УД А

В качестве **второй линии** лечения могут использоваться следующие варианты лекарственной терапии (цитостатики – антиметаболиты Гемцитабин, алкилирующие соединения Цисплатин, винкоалколоиды Винорельбин):

- Гемцитабин 1200мг/м² в/в капельно 1й и 8й день
+ Винорельбин 25мг/м² в/в капельно-струйно 1й и 8й день;
Схему повторяют каждые 14-й день от начала 1-го дня.
- Гемцитабин 1200мг/м² в/в капельно 1й и 8й день
+ Эпирубицин 60мг/м² в/в капельно 1й день;
Схему повторяют каждые 21 день.
- Цисплатин 80мг/м² в/в капельно 1й день
+ Винорельбин 25мг/м² в/в капельно 1й и 5й день;
Схему повторяют каждые 21 день.
- Винорельбин 30мг/м² капельно-струйно 1й и 8й день в монотерапии.
Схему повторяют каждые 21 день.

Таргетная терапия. В последние 10 лет при МП были изучены такие препараты как gefitinib, erlotinib, imatinib, sunitinib, bevacizumab и др. Однако, обладая различной активностью в монотерапии и комбинации с химиотерапией, они не показали возможности увеличения времени без прогрессирования и общей выживаемости.

5.1 Хирургическое вмешательство:

Роль хирургии в лечении злокачественной мезотелиомы плевры (МП) еще до конца не определена. Полное удаление опухоли хирургическим путем является возможным вариантом лечения у небольшого числа пациентов с МП. Выполняются три основные хирургические процедуры: хирургический плевродез посредством видеоассистируемой торакокопии, а также две циторедуктивные операции – плеврэктомия с декортикацией и экстраплевральная пневмонэктомия.

Экстраплевральная пневмонэктомия включает в себя удаление единым блоком легкого, прилегающих лимфатических узлов, перикарда и вовлеченных участков диафрагмы. Впервые операция была выполнена в 1980 г. с целью достижения локорегионарного контроля заболевания. Первые результаты указывали на увеличение выживаемости при хирургическом вмешательстве у пациентов с I стадией заболевания, преимущественно с эпителиальной формой опухоли, при этом уровень послеоперационной смертности и осложнений был достаточно высок и составлял 10–20%. В 1990-е гг. удалось значительно снизить уровень смертности – до 5–10%. D.J. Sugarbaker и соавт. сообщали об уровне послеоперационной смертности 3,4% у 328 пациентов, подвергшихся экстраплевральной пневмонэктомии за период с 1980 по 2000 г. Значительное уменьшение уровня операционной смертности было связано в первую очередь с накоплением опыта

проведения хирургического вмешательства в данном объеме, более тщательным обследованием пациентов, интенсификацией лечения осложнений и привлечением высококвалифицированного персонала.

Хирургическое вмешательство при мезотелиоме плевры проводится при локальных формах опухоли без признаков диссеминации.

- Иссечение пораженного участка плевры и/или легкого.

Показание к оперативному вмешательству: дооперационные критерии отбора включают в себя: хорошее физическое состояние пациентов, наличие достаточного кардиопульмонального резерва, а также отсутствие местнораспространенной или диссеминированной форм заболевания. Купирование симптомов, уменьшение объема опухоли или ее радикальное удаление.

- Критерии отбора пациентов на операцию при мезотелиоме: отсутствие противопоказаний для проведения общей анестезии и пульмонэктомии, стадия заболевания.

• Противопоказания к оперативному вмешательству: сниженное физическое состояние пациентов ECOG 2-4, наличие сниженного кардиопульмонального резерва, наличие местнораспространенной или диссеминированной форм заболевания, ИБС, ХСН, тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек.

Методика проведения операции:

- Анестезия - интубационный наркоз:

операцию производят под наркозом с искусственной вентиляцией легких. С целью создания более благоприятных условий для выполнения операции целесообразно выключение удаляемого легкого из вентиляции. Для этого при удалении правого легкого производят отдельную интубацию бронхов (трубкой Карленса), интубируют левый главный бронх (трубкой Макинтоша — Литтердела) или продвигают в левый главный бронх более длинную эндотрахеальную трубку, конец которой можно перемещать из левого главного бронха в трахею и обратно. При удалении левого легкого можно обычную эндотрахеальную трубку продвигать в правый главный бронх.

- Укладка больного: на здоровом боку;

• Доступ при операциях на плевре – переднебоковая, или заднебоковая торакотомия (в зависимости от разработок и предпочтений клиники). Пневмонэктомию можно осуществлять из различных оперативных доступов: переднебокового в положении больного на спине или на здоровом боку, бокового в положении больного на здоровом боку, заднебокового в положении больного на животе. Чаще пользуются переднебоковым доступом в положении больного на спине и более широким боковым доступом в положении больного на здоровом боку. Заднебоковой доступ в положении больного на животе (положение по Оверхольту) применяют в основном при большом количестве мокроты и при П. на высоте легочного кровотечения, когда желательно как можно быстрее пережать главный бронх. Заднебоковой доступ имеет определенные преимущества при повторных операциях, если предыдущие были сделаны из других доступов.

- Выделение пораженного участка плевры с ее локальным электрохирургическим иссечением. При поражении висцеральной плевры возможно клиновидная резекция легкого в пределах здоровых тканей.

При массивных поражениях легких и плевры производится полное иссечение париетальной плевры с выполнением экстраплевральной пневмонэктомии. После полного иссечения париетальной плевры приступают к пневмонэктомии.

Методика выделения легкого зависит от выраженности и локализации плевральных сращений. При отсутствии сращений пересекают и лигируют легочную связку. При наличии прочных сращений висцеральной плевры с париетальной на большом протяжении часто целесообразнее не разделять сращения, а выделить легкое экстраплеврально и произвести плевропневмонэктомию. Можно сочетать интра- и экстраплевральное выделение легкого. Если выделение легкого сопровождается значительным кровотечением, лучше обработать все элементы корня, а уже затем выделить и удалить легкое. Особая осторожность необходима во время отделения легкого от купола плевры и верхнего средостения. Очень прочные и плотные сращения нередко бывают в области диафрагмальной плевры. В некоторых случаях допустима окончатая резекция диафрагмы с последующим ее ушиванием. Все манипуляции при выделении легкого необходимо производить в условиях достаточного освещения. В качестве дополнительных источников света можно, при необходимости, использовать лобную лампу, осветители для глубоких полостей, лампочку торакоскопа. Выделяют легкое острым и тупым путем — длинными ножницами, тугими марлевыми тупферами на длинных корнцангах, рукой. Для остановки кровотечения применяют электрокоагуляцию и марлевую тампонаду.

Как правило, при пневмонэктомии магистральные сосуды корня легкого и главный бронх должны быть выделены, обработаны и пересечены отдельно. Последовательность выделения сосудов и бронха зависит от оперативного доступа, анатомических условий, особенностей патологии, количества мокроты, оперативно-технических приемов. Рекомендуется вначале обработать легочную артерию для того, чтобы предупредить депонирование крови в удаляемом легком после перевязки легочных вен. Однако при необходимости допустима предварительная перевязка легочных вен. При пневмонэктомии по поводу рака легкого предпочтительнее раньше обрабатывать именно легочные вены. По мнению М. И. Кузина, О. С. Шкроба, этим можно предупредить выброс в кровяное русло раковых клеток, которые попадают в кровь во время манипуляций на легком. Иногда определенные преимущества дает предварительная (до сосудов) обработка главного бронха. После пересечения главного бронха и небольшой тракции за легкое сосудистая ножка удлиняется, что облегчает препарирование и обработку сосудов, а также позволяет в некоторых случаях наложить на блок сосудов танталовый шов аппаратами УО-40 или УО-60. При гнойных заболеваниях легких с большим количеством мокроты предварительная обработка главного бронха предотвращает возможность затекания мокроты в здоровое легкое. Если применяется отдельная интубация, бронх можно обработать и позже.

При подходе к сосудам с вентральной поверхности корня легкого рассекают покрывающую их плевру разрезом, параллельным диафрагмальному нерву. Ножницами и тупфером сдвигают с сосудов жировую клетчатку, рассекают соединительнотканые тяжи. Пинцетом захватывают адвентицию и рассекают ее вдоль сосуда. Образовавшиеся лоскуты адвентиции подтягивают, выделяют сосуд со всех сторон и обходят его диссектором. Перевязывают сосуд по обе стороны от

линии пересечения обязательно двумя лигатурами, из которых одна должна быть наложена с прошиванием. Затем сосуд пересекают между лигатурами. Если легочные сосуды очень склерозированы, их можно прошивать танталовыми скобками с помощью аппарата УС. За линией скобок для полной безопасности целесообразно накладывать дополнительную круговую лигатуру. Метод прошивания сосудов аппаратом УС особенно удобен при коротких и глубоко расположенных сосудах. У некоторых больных воспалительный инфильтрат, рубцы, опухоль или патологически измененные лимф, узлы закрывают доступ к сосудам корня легкого, делают все манипуляции опасными из-за риска кровотечения. В таких случаях целесообразна внутривнутриперикардальная перевязка сосудов. Различают два варианта внутривнутриперикардальной перевязки сосудов: трансперикардальный и интраперикардальный. При трансперикардальном варианте сосуд выделяют после разреза задней стенки перикарда, а при интраперикардальном заднюю стенку перикарда рассекают вдоль краев сосуда, который перевязывают вместе с мостиком из задней стенки перикарда.

Главный бронх выделяют ножницами, марлевыми тупферами, диссектором. Возможно ближе к трахее на края бронха, освобожденного от окружающих тканей, накладывают два шва-держалки-У перепончатой стенки главного бронха обшивают и перевязывают бронхиальные ветви грудной части аорты. Пересекают главный бронх по межхрящевому промежутку и аспирируют его жидкое содержимое. Для ушивания культи бронха предложено св. 50 способов. Большинство хирургов ушивает бронхиальную культю через все слои тонкими синтетическими монофильными нитями на тонкой круглой игле (принцип Свита). Можно накладывать швы и без захватывания слизистой оболочки бронха (принцип Метра). Швы накладывают с таким расчетом, чтобы перепончатая стенка главного бронха равномерно подтягивалась к его хрящам. При этом удобно вначале наложить центральный шов, который как бы делит культю на две равные части. Число последующих швов должно быть небольшим (по 2-4), но достаточным для создания герметичной культи. Швы завязывают без сильного затягивания, до соприкосновения стенок бронха. Правильно ушитая культя приобретает серповидную (полулунную) форму. При пневмонэктомии когда нет специальных показаний к вскрытию бронха (инородное тело, опухоль), а его стенка представляется нормальной, не утолщенной, не склерозированной и не воспаленной, бронх можно предварительно не пересекать, а прошить танталовыми скобками аппаратом У0-40 затем бронх пересекают. Этот способ отличается асептичностью и быстротой. Герметичность культи бронха проверяют после заполнения плевральной полости теплым р-ром фурацилина (1:5000) путем повышения давления в системе наркозного аппарата. В случаях просачивания газа, хорошо определяемого в жидкости, на культю накладывают дополнительные швы. Затем культю по возможности укрывают клетчаткой средостения или, лучше, медиастинальной плеврой, которую фиксируют швами.

С анатомическими различиями между корнями легких связаны некоторые особенности пневмонэктомии справа и слева.

При пневмонэктомии справа после рассечения плевры, покрывающей сосуды корня легкого, находят ствол легочной артерии или ее передние ветви. Ориентируясь по ним, выделяют в клетчатке средостения правую легочную

артерию, которая бывает очень короткой. Для облегчения всех манипуляций верхнюю полую вену сдвигают тупфером медиально, а верхнюю легочную вену — каудально. Затем на возможно большем протяжении выделяют и обрабатывают верхнюю и нижнюю легочные вены. Правый главный бронх выделяют и обрабатывают вблизи трахеи. Культю бронха укрывают медиастинальной плеврой, иногда используют для плевризации и дугу непарной вены.

При необходимости внутривнутриперикардальной обработки сосудов перикард вскрывают на протяжении 6-8 см дорсальнее и вдоль диафрагмального нерва. Лоскуты перикарда прошивают нитями-держалками и разводят в стороны. На дорсальной стенке перикарда, у места впадения верхней полых вен в правое предсердие, обнаруживают лежащую мезоперикардально нижнюю легочную вену. Покрывающий ее листок перикарда рассекают в поперечном направлении. Вену выделяют и обрабатывают. Далее выделяют и обрабатывают расположенную более краниально верхнюю легочную вену. После пересечения обеих легочных вен открывается доступ к правой легочной артерии. Дефект в перикарде после удаления легкого суживают редкими швами.

При пневмонэктомии слева после рассечения плеврального листка обрабатывают относительно длинную левую легочную артерию, а затем обе легочные вены и длинный левый главный бронх. Плевризовать культю главного бронха обычно нет необходимости, т. к. она уходит глубоко под дугу аорты.

При необходимости внутривнутриперикардальной обработки сосудов после вскрытия перикарда первой обрабатывают нижнюю легочную вену, которая лежит тотчас кзади и ниже ушка левого предсердия. Верхняя легочная вена лежит выше. Препарирование левой легочной артерии может оказаться весьма сложным из-за короткой внутривнутриперикардальной части и близости ствола легочной артерии. Поэтому обработку артерии легче делать после пересечения левого главного бронха. После пневмонэктомии большинство хирургов предпочитают на короткое время дренировать грудную полость. Обычно через восьмое межреберье по задней подмышечной линии вводят клапанный (подводный) дренаж (дренирование по Бюлау). Рану грудной стенки зашивают наглухо.

Возможными осложнениями после пневмонэктомии являются кровотечение с развитием гемоторакса, в т.ч. свернувшегося, дыхательная недостаточность, пневмония единственного оставшегося легкого, несостоятельность культи бронха, эмпиема остаточной полости, тромбоэмболия легочного ствола. Послеоперационная летальность колеблется от 2 до 12%.

5.2 Дальнейшее ведение: смотреть пункт 3, подпункт 3.4

6. Индикаторы эффективности лечения:

Индикаторами эффективности лечения служат:

- **Выживаемость больных после хирургических вмешательств, при этом оцениваются время безрецидивной выживаемости и общая продолжительность жизни.** После плевропневмонэктомий операционная смертность достигает 14-15%, значительно превышая (минимальную) летальность плеврэктомий. Показатели продолжительности жизни после этих операций практически не отличаются: медиана выживаемости соответствует 9-21 мес.; 2-летняя выживаемость составляет

11-45%. Улучшение отдаленных результатов хирургического лечения (прежде всего, плевропневмонэктомий) связывается с проведением адьювантной химиотерапии.

Опыт хирургического, комбинированного лечения (операция + химиотерапия + лучевая терапия) позволил разработать следующие рекомендации при мезотелиоме плевры: Выполнение экстраплевральной пневмонэктомии (плевропневмонэктомии), проведение через 4-6 недель до 6 курсов химиотерапии с назначением препаратов платины, с последующей лучевой терапией на область удаленного легкого и средостение. Непосредственная летальность, в различных группах сравнения, составила 5-22%, медиана выживаемости – 21 мес., 2-5-летняя выживаемость – 45 и 22% соответственно. Факторами наиболее благоприятного прогноза являются эпителиальный тип опухоли, а также отсутствие метастазов. Лучевая терапия (СОД до 50 Гр.) приводит к уменьшению болей, но не увеличивает продолжительность жизни (повышение дозы, также как сочетание лучевой и химиотерапии не повышает выживаемость).

- При проведении химиотерапии индикатором оценки эффективности лечения служит ответ опухоли на проводимую лекарственную терапию, которая выражается регрессией или стабилизацией опухоли:

- Значительная регрессия – при контрольном КТ или МРТ органов грудной клетки уменьшение размеров опухоли не менее чем на 75% во всех ее измерениях;

- Частичная регрессия - при контрольном КТ или МРТ органов грудной клетки уменьшение размеров опухоли не менее чем на 50% во всех ее измерениях;

- Стабилизация процесса - при контрольном КТ или МРТ органов грудной клетки уменьшение или же увеличение размеров опухоли не более чем на 25% во всех ее измерениях;

- Прогрессирование процесса – отсутствие эффекта лечения и продолженный рост опухоли с клиническим проявлением ухудшения общего состояния больного.

NB! Изучение эффективности комбинации Цисплатина и Пеметрекседа в сравнении монотерапией Цисплатином у ранее не леченных пациентов (n = 456) показало, что больные из группы «цисплатин + пеметрексед» получили в среднем 6 курсов ХТ. Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности были нейтропения 3-й и 4-й степени (28%) и лейкопения (18%). Негематологическая токсичность 3-й степени включала тошноту (15%), повышенную утомляемость (10%) и рвоту (13%). Токсические проявления чаще регистрировались в группе ПХТ. Эффективность также была выше в этой группе и составила 42% против 17% в группе монотерапии цисплатином ($p < 0,001$), медиана времени до прогрессирования – 5,7 против 3,9 месяца ($p < 0,001$), медиана общей выживаемости – 12,1 против 9,3 месяца ($p = 0,02$) соответственно. У пациентов, получавших сопроводительную витаминотерапию, медиана выживаемости составила 13,3 месяца против 10 среди пациентов, не получавших витамины ($p = 0,051$).

Таким образом, комбинация пеметрекседа и цисплатина достаточно эффективна и хорошо переносима. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что комбинация «цисплатин + пеметрексед» открыла новую эру в лечении МП, в связи с чем Food and Drug Administration (FDA) разрешила применять эту схему в качестве стандартного лечения пациентов с диссеминированной формой МП в первой линии.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Карасаев Махсот Исмагулович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра торакальной онкологии.

2) Баймухаметов Эмиль Таргынович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра торакальной онкологии.

- 3) Абдрахманов Рамиль Зуфарович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий дневным стационаром химиотерапии.
- 4) Арыбжанов Дауранбек Турсункулович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии, ГКП на ПХВ «Областной онкологический диспансер» УЗ ЮКО»
- 5) Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами Президента РК».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Ганцев Шамиль Ханафиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами ИПО онкологии и патологической анатомии ГОУ ВПО Башкирский медицинский университет, г. Уфа.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) NCCN Guidelines Version 2.2017.
- 2) ESMO Guidelines. THORACIC TUMOURS essentials for clinicians /Rolf A. Stahel, Solange Peters, Marina Garassino/ First published, Switzerland, 2016, - vol. 61-65
- 3) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Переводчиковой Н.И., Горбуновой В.А. Москва. 2015г. С182-185.
- 4) Бычков М.Б., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения // Современная онкология. – 2009. – т. 7. - №3.
- 5) Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Фролова Т.С. и др. Мезотелиома плевры // Проблемы клинической медицины. – 2007. - №1. – С. 68-74. 3.
- 6) Стандарты лечения злокачественных опухолей (Россия) г. Челябинск, 2003.
- 7) Трахтенберг А. Х. Клиническая онкопульмонология. Геомретар, 2000.
- 8) Петерсон Б. Е. Онкология. Москва, «Медицина», 1980.
- 9) Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей/М.И. Давыдов, Г.Л. Вышковский, и др. –М.: РЛС-2005. – 1536 с.