

ГЛАВА 3. ОПУХОЛИ И КИСТЫ ПЛЕВРЫ

Я.Н. Шойхет, А.Е. Цеймах, В.К. Седов

CHAPTER 3. PLEURAL TUMORS AND CYSTS

Yakov N. Shoykhet, Alexander E. Tseimakh, Vyacheslav K. Sedov

Впервые об опухоли плевры сообщил *Lietand* [1], а первое ее гистологическое описание сделал *E. Wagner* в 1870 г. [2]. Работы, посвященные гистологическим формам опухоли плевры, доброкачественному варианту, гистогенезу появились в 1927–1942 гг. [3, 4]. Злокачественная мезотелиома плевры развивается из мультипотентных мезотелиальных клеток и характеризуется поражением париетальной, а затем – висцеральной плевры [5, 6]; является высокоагрессивной [7].

Опухоли плевры бывают первичными (собственно органные) и вторичными (патологическая инфильтрация через чужие злокачественные клетки). Первичные исходят из мезотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране, а также из подлежащей, сложно построенной соединительной ткани. Такие опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль плевры – злокачественная мезотелиома. Очень редко встречаются первичные саркомы из элементов соединительной ткани плевры и лимфомы.

Злокачественные опухоли плевры в большинстве своем являются метастатическими. Среди них первые места занимают рак легкого (РЛ), молочной железы, карцинома яичников, толстой кишки и лимфомы. Очень редко встречаются доброкачественные опухоли, например, нейрофибромы (рис. 1), липома (рис. 2), киста (рис. 3).



Рис. 1. Двусторонний нейروفиброматоз плевры у пациента 30 лет. Рентгенография

Эпидемиология

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями на долю мезотелиомы приходится 0,16%, а в структуре смертности – 0,38% [8, 9]. Заболеваемость, по данным российских авторов, составляет 2–9 : 100 000 населения [10]: среди муж-

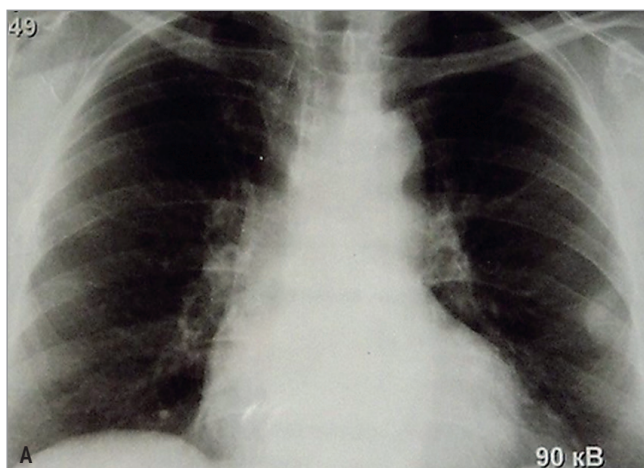


Рис. 2. Липома грудной клетки под париетальной костальной плеврой у пациента 59 лет: А – рентгенография; Б – компьютерная томография

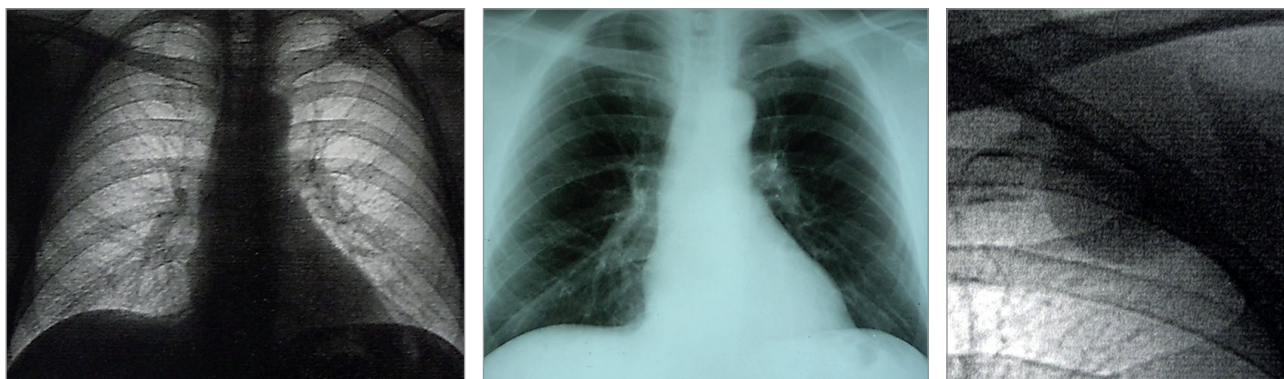


Рис. 3. Киста плевры у пациента 52 лет. Рентгенография

чин – 15–20, среди женщин – 3 [11]. Имеются данные о частоте злокачественной мезотелиоме плевры (ЗМП) на 1 млн населения в США – 15, в Европе – 18, Великобритании – 33, Нидерландах – 30, Германии – 15, Японии – 7, Австралии – 40 [5]. В США ежегодно регистрируют 1 100 случаев мезотелиомы [8]. Согласно другим источникам, число ежегодно выявляемых случаев мезотелиомы в США достигает 2 300 [12].

Заболеваемость мезотелиомой непрерывно растет [5, 12–14], в т. ч. в Норвегии, Швеции, Дании, Англии, Австрии, РФ [15]. В США рост среди мужчин составляет 13% в год [16]. Также опухоли все чаще развиваются у женщин и детей [16]. Мезотелиома становится причиной смерти в 0,06% случаев, однако у рабочих, занятых в производстве полирующих материалов, – в 8,8%, у персонала асбестовых заводов – в 6,9%, у шахтеров – в 0,19% случаев [17]. Предполагаемое количество смертей от ЗМП в ближайшие 40 лет в США составит 72 000, в Европе – 250 000, в Японии – 103 000, в Австралии – 30 000 [5, 11]. Среди всех опухолей мезотелия доля мезотелиомы плевры – 57,1% [9]. Средний возраст больных составляет 50–70 лет [16].

Первичные опухоли плевры

Диффузная злокачественная мезотелиома плевры

Диффузная ЗМП – злокачественная опухоль плевры из мезотелиальных клеток, демонстрирующая диффузный характер роста на поверхности плевры [18].

Этиология

Наиболее часто выявляемым фактором риска является асбест [19–21]. Этот термин объединяют группу 6 кремниевых минералов, которые могут образовывать очень тонкие волокна: хризотил, кроцидолит, амозит, антофиллит, тремолит и актинолит [22]. В большинстве индустриальных стран > 90% плевральных мезотелиом у мужчин возникают после предшествующего контакта с асбестом [12, 23]. Подчеркивая его взаимосвязь с мезотелиомой, последнюю называют «индикаторным заболеванием»

асбестовой экспозиции [24, 25]. Проявления патологии фиксируются через 20–50 лет после начала экспозиции [26, 27]. Принимая во внимание период максимального промышленного потребления асбеста, следует ожидать дальнейшего роста встречаемости мезотелиомы, пик которого приходится на 2010–2025 гг. [11, 14, 28].

В последнее 10-летие профессиональные характеристики больных мезотелиомой изменились: это и рабочие, непосредственно занятые в производстве асбеста, и конечные потребители, часто подвергающихся воздействию при использовании или обработке асбестосодержащих материалов (например, представители строительных специальностей, электрики и рабочие, обслуживающие отопительные системы). Если профессии с наибольшим риском развития мезотелиомы связаны с использованием асбеста, то в настоящее время риск ЗМП намного выше среди лиц, занятых в обработке асбестосодержащих материалов [22].

Мезотелиома, формирующаяся под влиянием окружающей среды, обусловлена либо «природным» воздействием асбеста в районах, где этот минерал, в основном тремолит, является геологическим компонентом почвы (Турция, Корсика, Кипр, Новая Каледония), или часто используется для побелки стен домов, либо близостью асбестовых шахт или фабрик [29, 30]. Описано парапрофессиональное воздействие асбеста на членов семей рабочих, контактирующих с этим минералом, – в основном из-за частиц, осевших на одежде [22].

Для мезотелиомы существует зависимость между дозой и эффектом, но отсутствует порог кумулятивной дозы, ниже которого отсутствует риск развития заболевания [31]. Средний латентный период для ЗМП после воздействия асбеста – 40 лет (от 15 до 67). В анализе 1 690 случаев латентный период в 99% составил > 15 лет [32].

Среди используемых в современной промышленности волокон кроцидолит и амозит более канцерогенны в отношении плевры, чем хризотил. В настоящее время нельзя исключать канцерогенную активность и коротких волокон асбеста [22]. Общая атрибутивная доля ЗМП среди случаев асбестоза составляет > 80% у мужчин и < 40% – у женщин.

Таблица 1. Противопоставление характеристик асбест-ассоциированной и спонтанной мезотелиомы плевры (по Kroegel C., Costabel U., 2014 [6])

Критерий	Асбест-индуцированная форма	Спонтанная форма
Анамнез / экспозиция	Экспозиция асбестом	
Возраст, годы	> 60	~ 40
Пол (муж. : жен.)	8 : 1	1 : 1
Относительная частота, %	~ 90	~ 10

Есть некоторые различия характеристик асбестассоциированной и спонтанной мезотелиомы плевры (табл. 1).

Кроме асбеста в генезе мезотелиомы плевры участвуют и другие химические факторы: минералы эрионит, фтор-эденит [33, 34], бериллий, жидкий парафин [11], медь, никель, резина, кремнезем, сажа, полиуретан, этиленоксид, диэтилстильбэстрол и др. [35]. Изучается роль вирусов МС29 птичьего лейкоза и SV-40 [18, 20, 21, 35–37]. Не исключена возможность влияния генетических поломок [38, 39]. В развитии мезотелиом придается значение ионизирующему излучению [35, 36], хроническим воспалительным процессам, а также патологическим изменениям, ведущим к интенсивному рубцеванию плевры [18, 20, 21, 35, 40, 41] и воздействию искусственных (огнеупорных керамических) волокон [22].

Патогенез

Определенная фракция аспирированных волокон асбеста навсегда задерживается в легочной ткани и может выходить в плевральное пространство. Большинство этих волокон не вызывают тканевой реакции, т. е. не ограничиваются организмом и в течение многих лет воздействуют на прилежащие мезотелиальные клетки, вызывая повреждения ДНК, что в конце концов может привести к злокачественному перерождению с развитием нерегулируемой пролиферации и резистентности к апоптозу [21, 42]. Небольшое количество волокон асбеста индуцирует скопление моноцитов и инкапсулируется многоядерными макрофагами. Этот процесс ассоциирован с отложением белка и железа из гемоглобина, приводящим к формированию ферругинозных телец [18].

Патологическая анатомия

Опухоль характеризуется инфильтрирующим диффузным ростом. Макроскопически диффузная мезотелиома представлена узлами различного размера, сливающимися друг с другом, мягкой консистенции, с характерным «сальным» блеском, с возможными участками желтоватого или красноватого цвета, с поражением, как правило, и висцеральной, и париетальной плевры. Процесс распространяется далее по междолевым щелям и тогда выглядит как

плотный инфильтрат, который окутывает все легкое или его часть, достигая в толщине от нескольких миллиметров до 10–15 см [16, 21]. Мезотелиома отличается медленным, но агрессивным ростом [14], сопровождаясь скоплением в плевральной полости серозно-фибринозного, серозно-геморрагического, геморрагического экссудата; иногда полости содержат желатиноподобное содержимое. ЗМП нередко прорастает в перикард, средостение, грудную стенку, диафрагму и брюшину, почти всегда метастазирует по лимфатическим путям, реже гематогенно [14]. Частота поражения различных отделов париетальной плевры примерно одинакова, у большинства (до 60%) наблюдается правосторонняя локализация.

Анализ данных специальной литературы и собственных наблюдений позволяет отметить следующие особенности роста мезотелиомы плевры:

- локально-регионарный рост с распространением уни- и мультифокально, вдоль междолевых щелей, с инвазией в легкое, диафрагму, перикард, грудную стенку (особенно вдоль вколов иглы или мест хирургической биопсии), часто с заполнением всей внутренней полости грудной клетки;
- поражение одного гемиторакса с тенденцией выстилания плевральной полости в виде плотной, похожей на плевральные наложения массы, спаиванием плевральных листков, инвагинацией между долями легкого;
- возможное распространение на другую плевральную полость;
- относительно медленный рост;
- накопление в отдельных участках плевральной полости серозного, фибринозного, геморрагического экссудата с изменяющимся объемом, а также желатиноподобной жидкости;
- возможность имплантационных метастазов;
- возникновение отдаленных метастазов в печени, легких, почках, надпочечниках, костях.

Классификация

Гистологическая классификация первичных опухолей плевры предложена Всемирной организацией здравоохранения [19]:

I. Мезотелиальные опухоли.

1. Диффузная ЗМП:

- эпителиоидная мезотелиома
- саркоматоидная мезотелиома
- десмопластическая мезотелиома
- двухфазная мезотелиома

2. Локализованная ЗМП.

3. Другие опухоли мезотелиального происхождения.

- высокодифференцированная папиллярная мезотелиома;
- аденоматоидная опухоль.

II. Лимфопролиферативные заболевания.

1. Первичная лимфома в виде выпота.

2. Лимфома, ассоциированная с пиотораксом.

III. Мезенхимальные опухоли.

1. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома:

- ангиосаркома.

2. Синовиальная саркома:

- монофазная;
- двухфазная.

3. Солитарная фиброзная опухоль

4. Опухоль плевры с кальцификацией

5. Десмопластическая круглоклеточная опухоль.

В МКБ-О (Международная классификация болезней — онкология) приняты следующие коды [18]:

- 9050/0 — мезотелиома, доброкачественная;
- 9050/3 — мезотелиома, злокачественная;
- 9051/0 — фиброзная мезотелиома, доброкачественная;
- 9051/3 — фиброзная мезотелиома, злокачественная;

- 9052/0 — эпителиоидная мезотелиома, доброкачественная;
- 9052/3 — эпителиоидная мезотелиома, злокачественная;
- 9053/3 — мезотелиома, бифазная, злокачественная;
- 9054/0 — аденоматоидная опухоль, без дополнительного уточнения;
- 9055/0 — поликистозная мезотелиома, доброкачественная;
- 9055/1 — кистозная мезотелиома, без дополнительного уточнения (C48).

Стадирование мезотелиомы плевры определяется согласно классификации TNM (*Tumor, Node, Metastasis* — опухоль, узел, метастазы) 8-го пересмотра [18] (табл 2, 3). Не утратили своего значения классификации *E. G. Butchart* (1976) и *Brigham*

Таблица 2. Классификация TNM мезотелиомы плевры

T – первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ограничена париетальной плеврой на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения висцеральной, либо медиастинальной, либо диафрагмальной плевры
T2	Опухоль прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none"> • инвазия в диафрагмальные мышцы; • инвазия в подлежащую паренхиму легкого
T3	Опухоль локально распространенная, но потенциально резектабельная, прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none"> • инвазия во внутригрудную фасцию; • инвазия в жировую ткань средостения; • единственный опухолевый узел, прорастающий в мягкие ткани грудной клетки; • поражение перикарда, но без прорастания на всю толщину.
T4	Местно-распространенный, но технически нерезектабельный процесс. Опухоль прорастает все поверхности париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none"> • диффузная или многоочаговая инвазия в мягкие ткани грудной клетки с поражением ребер или без него; • прорастание через диафрагму в брюшину; • прорастание в любой орган (органы) средостения; • непосредственное распространение на плевру противоположной стороны; • прорастание в позвоночник; • распространение на внутреннюю поверхность перикарда; • выпот в перикарде с положительной цитологией; • прорастание в миокард; • поражение плечевого сплетения
N – регионарные лимфатические узлы	
Nx	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения, медиастинальных лимфатических узлах, включая парастернальные, околодиафрагмальные, перикардиальной клетчатки и интеркостальные на стороне поражения
N2	В надключичных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения или противоположной стороне. Контралатеральные медиастинальные лимфатические узлы
M – отдаленные метастазы	
Mx	Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	Нет признаков отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы (печень, паренхима легких, кости, головной мозг)

Таблица 3. Группировка мезотелиомы плевры по стадиям

Стадия	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2–3	0	0
II	1–2	1	0
IIIa	3	1	0
IIIb	1–3	2	0
	4	Любая	0
IV	Любая	Любая	1

(Sugarbaker) (1993), представленные в табл. 4, 5 [43–46].

Клинические особенности

Семиотика ЗМП неспецифична. Клиническая картина при различных гистологических вариантах и на ранних стадиях сходная. Первыми проявлениями, как правило, бывают боль в грудной клетке при дыхании и повышение температуры тела. Отмечается быстрое накопление геморрагического экссудата в плевральной полости, сопровождающееся одышкой [47, 48]. В начале заболевания боль локализованного характера и непостоянная. Затем нарастает и становится интенсивной, упорной по мере увеличения опухоли в размерах и прорастания в окружающие органы и ткани, симулируя при этом межреберную невралгию.

Если опухоль локализуется в области верхушки легкого, то отмечается иррадиация боли в лопатку, плечевой сустав, руку на стороне поражения. По-

ражение опухолью реберной плевры чаще сопровождается болями в грудной клетке. При прорастании купола плевры появляются синдром Горнера, боли в грудной клетке и надключичной области. Если опухоль исходит из медиастинальной плевры, то при ее росте развивается компрессионный синдром – одутловатость лица и шеи, чувство стеснения за грудиной, расширение поверхностных вен грудной стенки.

При выраженном процессе наиболее частые симптомы – одышка, диспноэ (обычно в результате большого количества жидкости в плевральной полости) и боль в грудной клетке. Они могут быть ассоциированы с конституциональными симптомами, особенно потерей веса и утомляемостью. Дополнительные симптомы включают кашель, гипертермию, потливость, слабость, отсутствие аппетита, вплоть до анорексии. Нехарактерными и нечастыми симптомами являются миалгия, афония, дисфагия, вздутие живота, тошнота и неприятный вкус во рту, а также спонтанный пневмоторакс, рост в виде опухолевидного образования в легком с его сегментарным или лобарным коллапсом, поражение гортанного нерва или сдавление верхней полой вены в результате инвазии в средостение.

При осмотре можно выявить сглаженность межреберных промежутков и отсутствие изменения формы грудной клетки при дыхании после эвакуации экссудата. На поздних стадиях отмечается уменьшение объема и подвижности гемиторакса. При перкуссии перкуторный звук укорочен, дыхательная экскурсия легких отсутствует. При аускультации дыхательные шумы прослушать, как правило,

Таблица 4. Классификация мезотелиомы плевры по Butchart E.G., 1976

Стадии	Характеристика процесса
I	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма
II	Опухоль инвазирует грудную стенку или вовлекает органы средостения, противоположную медиастинальную плевру, поражены лимфоузлы средостения
II	Опухоль пенетрирует диафрагму, вовлекая брюшину, вовлечена противоположная плевра. Поражены лимфоузлы за пределами грудной полости
IV	Отдаленные гематогенные метастазы

Таблица 5. Классификация мезотелиомы плевры Brigham (Sugarbaker)

Стадии	Для оценки распространения (1993)	Для оценки прогноза и показаний к отдельным методам лечения (1997)
I	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма. Прорастание в грудную стенку только в местах выполнения биопсии	Полностью резектабельна
II	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма. Прорастание в грудную стенку в местах выполнения биопсии. Поражение ипсилатеральных лимфоузлов (N1–N2)	На грани операбельности и/или интраплевральное поражение лимфоузлов
III	Распространение опухоли на грудную стенку, средостение, сердце; распространение через диафрагму на брюшину. Поражение лимфоузлов N3	Локальное расширение и экстраплевральное распространение
IV	Отдаленные гематогенные метастазы	

не удается, из-за выраженного утолщения плевры. Распространение через диафрагму может привести к обсеменению брюшины и асциту, часто определяемым при аутопсии. Иногда это вызывает неуверенность относительно расположения первичного очага. Редко симптомы, вызванные метастазами в лимфоузлах, превалируют в клинической картине мезотелиомы. Гематогенные метастазы плевральной мезотелиомы могут быть найдены в легких, печени, надпочечниках, костях, мозге или почках, хотя клиническая картина мезотелиомы в качестве метастатического заболевания является редкой [18, 20, 21].

Скрининг злокачественных мезотелиом плевры

Сегодня отсутствуют методы скрининга ЗМП (класс рекомендаций 1B). До сих пор не доказана медицинская эффективность имидж-методов и биомаркеров при широкоштабном скрининге. Это касается в т. ч. компьютерной томографии (КТ) [49]. Позитронно-эмиссионная (ПЭТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для ведения пациентов с ЗМП и дифференциации заболевания с доброкачественными процессами [50]. Пока невозможно использовать в скрининге биомаркеры – растворимые пептиды семейства мезотелина (*soluble mesothelin related peptides* – SMRP) и остеопонтин из-за большого количества ложноположительных результатов [51–53].

Диагностика

Одной из наиболее сложных задач является дооперационная диагностика ЗМП, в которую входят:

- анализ жалоб и анамнеза;
- лабораторное исследование (уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, лейкоцитов, гиалуронидазы);
- объективное обследование [6]:
 - укорочение перкуторного звука у основания легкого (выпот);
 - уменьшение дыхательных шумов (плевральный выпот);

- уменьшенный гемиторакс и суженные реберные промежутки на стороне поражения (швартовый тип мезотелиомы плевры);
- пальпируемые массы опухоли в грудной стенке;
- сколиоз на стороне поражения вплоть до болевой согнутой в сторону позы (манифестирующая стадия);
- асцит (редко);
- тампонада перикарда (редко);
- лучевая диагностика (ультразвуковое исследование (УЗИ), многоплоскостная рентгеноскопия и рентгенография, КТ, МРТ, ПЭТ);
- эндоскопическая диагностика;
- взятие биопсийного материала соответствующего качества;
- верификация диагноза (гистологические, иммуногистохимические (ИГХ), электронномикроскопические методы);
- маркеры опухоли (специфический тканевой антиген-полипептид, цитокератин-фрагмент 21-1).

Клинические критерии неспецифичны, формируются постепенно и не должны использоваться в отрыве от других диагностических критериев даже при наличии предшествующих контактов с асбестом (класс рекомендаций 1A) [22].

Имидж-критерии. Обзорная рентгенография является ориентировочным первичным методом диагностики (рис. 4). Требуется детализация рентгенографической информации для того, чтобы заподозрить наличие ЗМП по следующим признакам: утолщению париетальной плевры, гидротораксу (иногда – гидропневмотораксу; рис. 5), уменьшению объема гемиторакса, смещению средостения в сторону поражения [54].

Результат необходимо подтвердить другими методами (класс рекомендаций 1A) [55]. КТ позволяет оценить плевральную поверхность и легочную паренхиму [50, 54, 58]. Признаками мезотелиомы плевры на КТ являются диффузное ее утолщение с максимальной выраженностью

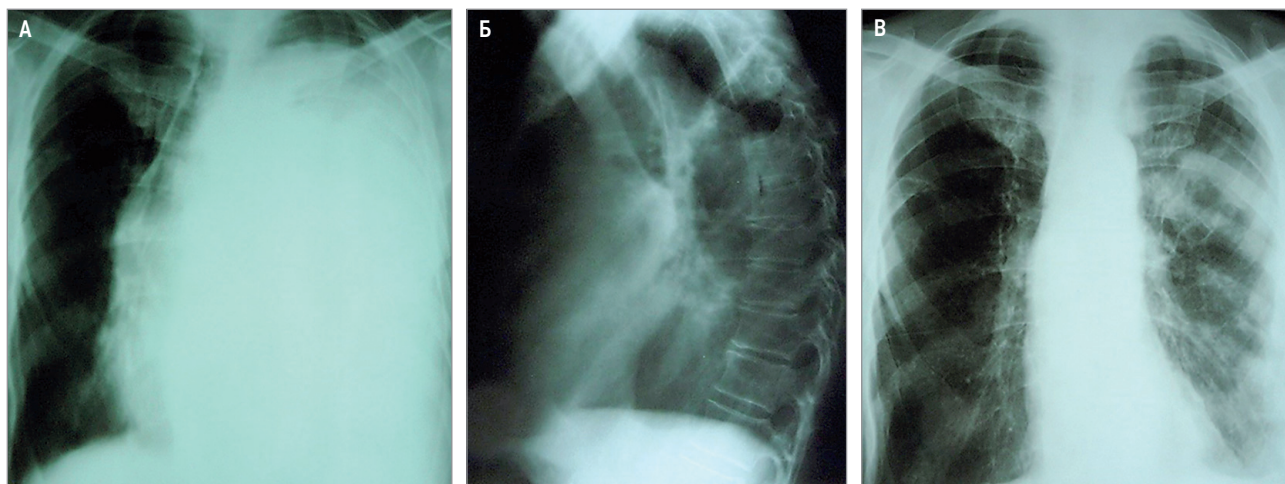


Рис. 4. Злокачественная мезотелиома плевры у больного 69 лет: А, Б – до удаления выпота; В – после удаления выпота. Рентгенография

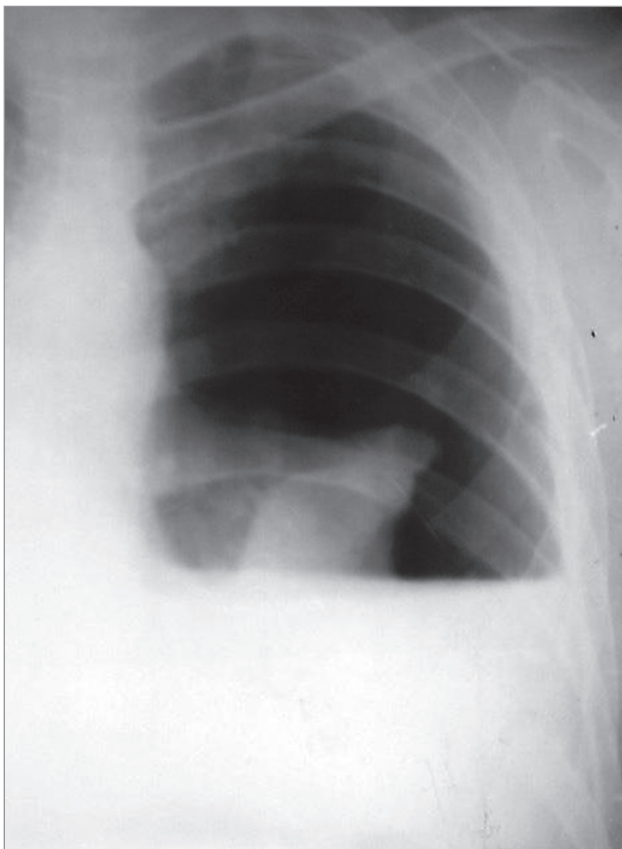


Рис. 5. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры слева, осложненная гидропневмотораксом. Рентгенография

на уровне 4–7-го ребер с зонами бугристого разрастания в виде узлов или пластинчатого равномерного утолщения, в т. ч. междолевых щелей [56, 57]. Посредством КТ можно выявить вовлечение в процесс легкого, контрлатеральной плевры, перикарда, диафрагмы, поражение лимфоузлов, а также спинного мозга через межпозвоночные отверстия, уменьшение гемиторакса, смещение средостения. Кроме того, метод позволяет обнаружить скопление жидкости, в основном – в нижних отделах или по ходу междолевых щелей, чаще при пластинчатом росте опухолей. Диффузные или нодулярные плевральные утолщения позволяют заподозрить ЗМП (класс рекомендаций 1А) [55, 57].

Чувствительность КТ в обнаружении ЗМП составляет 93%, специфичность – 87% [59]. Однако для постановки окончательного диагноза этого метода недостаточно [22], при этом он остается ключевым в диагностике и стадировании ЗМП (рис. 6, 7). При оценке T-стадии опухоли КТ позволяет выявить признаки прорастания грудной стенки, диафрагмы [11]. По данным КТ N-стадирование является ориентировочным методом с точностью 67%, чувствительностью – 60%, специфичностью – 67% [60].

МРТ не является методом определения ЗМП (класс рекомендаций 1А) [57], однако полезна в диагностике прорастания мягких тканей, диафрагмы [59, 61], что способствует исключению T4 с чувствительностью 85% и специфичностью 100% [32].

ПЭТ также не информативна в диагностике ЗМП (класс рекомендаций 1С) [57, 62–64]. МРТ может быть полезна для оценки грудной стенки и плевры на верхушке гемиторакса [65]. ПЭТ применяется в первую очередь для выявления метастатического распространения ЗМП, как лимфогенного, так и гематогенного, и позволяет уточнить и наметить зоны для биопсии. ПЭТ/КТ – один из новых методов лучевой диагностики, помогающий с высокой степенью вероятности стадировать ЗМП на диагностическом этапе. С помощью УЗИ можно уточнить локализацию жидкости и осуществить целенаправленную пункцию с целью забора материала.

Эндоскопические исследования. Видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) позволяет под контролем зрения получить достаточное количество материала для морфологической верификации диагноза, а также уточнить резектабельность процесса и в отрицательных случаях одновременно выполнить плеврорез. Лапароскопию проводят при подозрении на наличие метастазов в брюшной полости и для оценки ипсилатерального купола диафрагмы с одномоментным выполнением биопсии при необходимости, даже когда отсутствуют макроскопические изменения. При медиастиноскопии можно идентифицировать некоторые, но не все метастатически пораженные лимфоузлы средостения, так как ~ 25% из них расположены в местах, недоступных для такого исследования [18, 21]. Открытая биопсия плевры показана при невозможности проведения торакокопии. Торакотомии следует избегать, так как она повышает риск имплантации опухолевых клеток в грудную стенку и, таким образом, может повлиять на техническую возможность последующей радикальной операции. У больных с запаянной плевральной полостью биопсийный материал может быть взят через 5-сантиметровый разрез с очень ограниченной резекцией ребра [18].

Морфологическая верификация диагноза

Независимо от того, какими методами выявлена ЗМП, – клиническими или лучевыми, во всех случаях требуется морфологическая верификация диагноза. Точный диагноз устанавливают с помощью биопсии плевры при ВАТС. Хотя возможна также биопсия толстой иглой под контролем КТ [66]. Основным методом гистологической верификации является торакоскопическая или открытая биопсия [67, 68], позволяющие верифицировать диагноз в 98,4% случаев [67]. Точность диагноза, установленного посредством открытой биопсии, составляет 99% [68]. Стандартная медиастиноскопия – наиболее точный метод оценки N-стадии [11].

Диагностическая торакоскопия позволяет верифицировать диагноз и оценить операбельность.

При цитологическом исследовании выявление ЗМП вызывает определенные трудности [21, 69]. Нередко необходимы многократные исследования жидкости и использование дополнительных методов

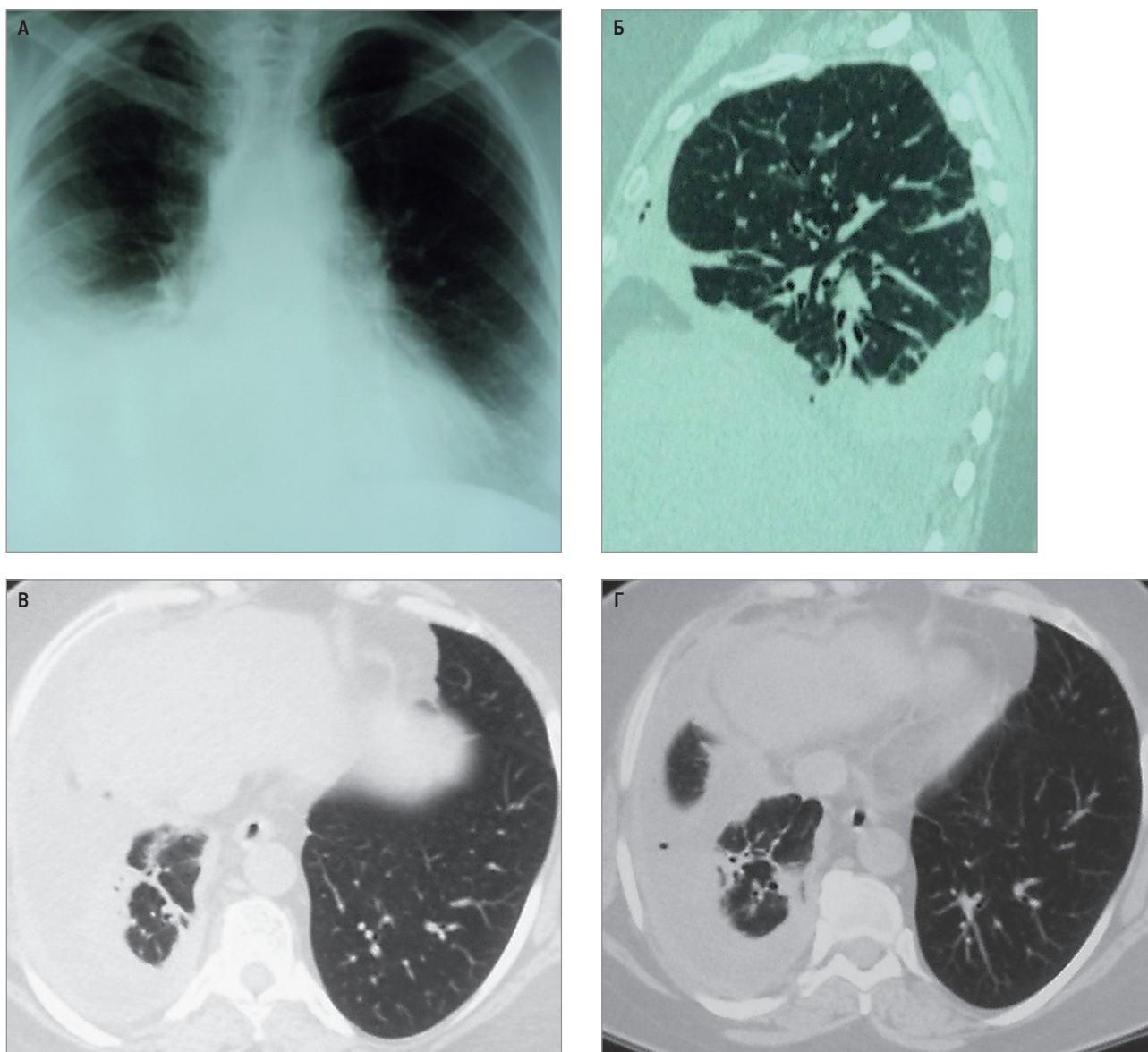


Рис. 6. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры правого гемиторакса у пациентки 55 лет: А – рентгенография; Б–Г – компьютерная томография

диагностики. Цитологическое исследование дает положительный результат в среднем у 60% пациентов, однако диагностическая ценность варьируется в зависимости от типа опухоли и степени вовлеченности плевральной полости в опухолевый процесс [70]. Результат не зависит от объема плеврального выпота [71].

Эпителиоидная мезотелиома в цитологическом материале определяется чаще (91,0%). Нередко признаки анаплазии клеток при мезотелиоме отсутствуют, их трудно дифференцировать от пролиферирующих мезотелиоцитов. Следует отметить характерный для мезотелиомы признак – прилегания клеток друг к другу с адаптацией их формы: полулунные клетки охватывают круглую центральную. Подобные комплексы не обнаруживались при железистом раке. Этот признак был описан *Gia-Khan Nguen et al.* [72]. При высокодифференцированной эпителиоидной мезотелиоме в препаратах имеются

многочисленные однотипные образования в виде шаров, состоящие из мелких клеток. Отмечаются митозы. Двухфазная и саркоматоидная мезотелиомы реже диагностируются по цитологическому материалу, возможно, в результате менее выраженного слушивания клеток в плевральную полость. В этом случае обнаруживаются эпителиальные клеточные скопления, а также единичные опухолевые фибробластоподобные клетки. В саркоматоидной мезотелиоме отмечены клеточные скопления, подобные фибросаркоме.

При иммуноцитохимическом исследовании материала больных мезотелиомой реакция на раковоэмбриональный антиген (CEA) Ber-EP4 и CD15+ клетки отрицательная, но положительная на HBME-1, виментин и цитокератины (С MNF 116, С AE1/AE3), тромбомодулин, калретинин [73–75]. *G. Pedio* и *U. Landolt-Weber* выделяют 8 цитологических признаков ЗМП [76].

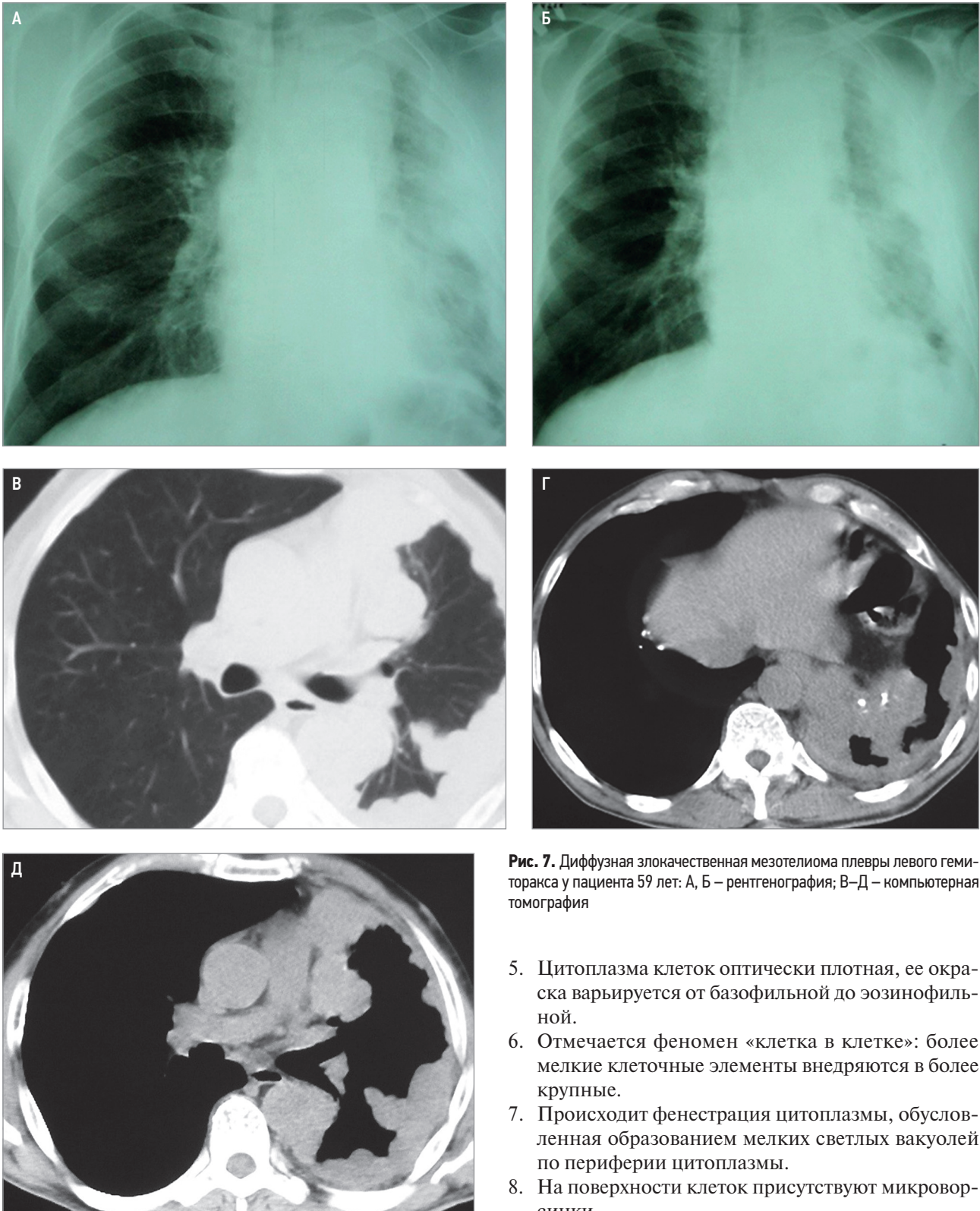


Рис. 7. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры левого гемиторакса у пациента 59 лет: А, Б – рентгенография; В–Д – компьютерная томография

1. Клеточная популяция однородна, злокачественные клетки имеют различную степень атипии.
2. Злокачественные клетки разрознены, изолированы или образуют морулоподобные структуры.
3. Злокачественные клетки часто многоядерные, с выраженными ядрышками.
4. Между двумя соседними клетками формируется межклеточное пространство, называемое окном.

5. Цитоплазма клеток оптически плотная, ее окраска варьируется от базофильной до эозинофильной.
6. Отмечается феномен «клетка в клетке»: более мелкие клеточные элементы внедряются в более крупные.
7. Происходит фенестрация цитоплазмы, обусловленная образованием мелких светлых вакуолей по периферии цитоплазмы.
8. На поверхности клеток присутствуют микроворсинки.

Цитологические образцы могут быть использованы для секвенирования с целью выявления рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [77]. Он может быть обнаружен даже при отсутствии раковых клеток [78].

Не следует устанавливать диагноз мезотелиомы по результатам цитологического исследования, так как велик риск диагностической ошибки (класс рекомендаций 1В); [22]. Рецидив заболевания мо-

жет быть определен по цитологическому результату (класс рекомендаций 1B).

Биопсия при торакокопии позволяет поставить диагноз в > 90% случаев (класс рекомендаций 1A) [22]. При мезотелиоме тонкоигольная биопсия (иглой Абрахама или Кастелейка) результативна в ~ 30% случаев и, следовательно, не рекомендована для диагностики (класс рекомендаций 1A) [22].

Дифференциальная диагностика

В настоящее время известны > 50 факторов, которые приводят к появлению жидкости в плевральной полости. Основными причинами экссудативного плеврита на сегодняшний день являются туберкулез, злокачественные опухоли, неспецифические заболевания легких [79–81]. В дифференциальной диагностике экссудативного плеврита при ЗМП необходима детальная рентгенологическая информация как до эвакуации жидкости, так и после – «срочный снимок» с последующим цитологическим исследованием. Клиницистам следует помнить, что

плевральный выпот – это симптомокомплекс, указывающий на развитие осложнений в течении основного заболевания, и недопустима выжидательная тактика, а тем более проведение терапии *ex juvantibus*. При подозрении либо невозможности исключить опухоль плевры, в частности злокачественную мезотелиому, из-за сходства с другими заболеваниями по клинико-рентгенологическим признакам необходимо провести дифференциальную диагностику с опухолями средостения и диафрагмы, периферическим РЛ (в т. ч. опухолью Панкоста), затянувшимся неспецифическим экссудативным плевритом и с туберкулезным осумкованным плевритом.

Также дифференциальный диагноз ЗМП должен основываться на ИГХ-исследовании (класс рекомендаций 1A) [22]. Для дифференциации эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы (табл. 6) рекомендуется использовать 2 маркера с положительной диагностической значимостью (антитела к кальретинину и антитела к антигену-1 опухоли Вильмса, или мембранные маркеры – антитела к эпителиаль-

Таблица 6. Иммуногистохимические исследования для дифференцирования эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы (по Шерперил А. и др., 2010 [22])

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительные значения, %	Аденокарцинома	Положительные значения, %
Мезотелиома					
Кальретинин	Высокая	Положительные (ядерные и цитоплазматические)	Обычно отрицательные	80–100%	5–10, положительная цитоплазматическая окраска при аденокарциноме легкого
CK5/6	Целесообразно	Положительные (цитоплазматические)	60–100	Обычно отрицательные	2–10, очаговая положительная окраска
WT-1	Целесообразно	Положительные (ядерные)	43–93	При аденокарциноме легкого – отрицательные	0
EMA	Целесообразно	Положительные (мембранозные)	60–100	Положительные (цитоплазматические)	70–100
Подопластин	Целесообразно	Положительные (мембранные)	80–100	Обычно отрицательные	7, очаговая положительная окраска
Аденокарцинома легкого					
CEA моноклональные	Крайне целесообразно	Почти без исключений отрицательные	0	Положительные (цитоплазматические)	50–90
CD15	Целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0	Положительные (мембранные)	50–70, очаговая положительная окраска
Эпителиальный антиген Ber-EP4	Крайне целесообразно	Положительные или отрицательные (мембранные)	До 20, могут иметь очаговую положительную окраску	Положительные (мембранные)	95–100
TTF-1	Крайне целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0	Положительные	70–85, аденокарцинома
B72.3	Крайне целесообразно	Редко положительные	< 1	Положительные (цитоплазматические)	70–85, аденокарцинома легкого
Рак молочной железы					
ER	Крайне целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0	Положительная ядерная окраска	–70

Примечание: CK5/6 – цитокератин 5/6; WT-1 – антиген-1 опухоли Вильмса; EMA – эпителиальный мембранный антиген; CEA – карциноэмбриональный антиген; TTF-1 – тиреодный транскрипционный фактор-1; ER – эндоплазматический ретикулярный маркер.

ному мембранному антигену: для эпителиоидной мезотелиомы – D2-40 [к подопланину]) (класс рекомендаций 1С) [22, 82, 83]. Для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и плоскоклеточного рака или переходно-клеточного рака (табл. 7) рекомендуется использовать 2 антитела к цитокератину.

Минимальное обследование больных до начала лечения (класс рекомендаций 1С) целесообразно осуществлять в 3 этапа [84]:

- 1) первое обследование или постановка диагноза (табл. 8);
- 2) отбор кандидатов для любого варианта активного лечения (табл. 9);
- 3) отбор пациентов для комбинированного или радикального лечения (табл. 10).

Объем исследования на каждом этапе зависит от результатов отдельных исследований. До применения инвазивных методов обследование должно длиться как можно меньше при использовании результатов недавней (< 1 мес.) имидж-диагностики [22]. Применение инвазивных методов должно быть бесспорной необходимостью [22].

Прогностические факторы

Оцениваются до начала лечения и включают клинические, биологические характеристики больного или опухоли [85]. При ЗМП прогностическое значение имеют возраст, пол, стадия опухоли, лечение, зона проживания [86]. Благоприятный прогноз вероятен при следующих условиях: функционально

Таблица 7. Иммуногистохимические исследования для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и аденокарциномы (по Шерперил А. и др., 2010 [22])

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительные значения, %	Плоскоклеточный и переходно-клеточный рак легкого	Положительные значения, %
Мезотелиома					
Кальретинин	Целесообразно	Положительный (выраженная ядерная и цитоплазматическая окраска)	80–100	Обычно положительная цитоплазматическая	5–40
CK5/6	Нецелесообразно	Положительная (цитоплазматическая)	60–100	Положительная цитоплазматическая	100
WT-1	Крайне целесообразно	Положительные (ядерные)	43–93	Отрицательная	0
Плоскоклеточный рак легкого					
P62	Крайне целесообразно	Почти всегда отрицательная	0	Положительная (ядерная)	100
Эпителиальный антиген Ber-EP4	Целесообразно	Положительная или отрицательная	До 20 – положительные	Положительная (цитоплазматическая)	80–100
МОС-31	Целесообразно	Положительная или отрицательная (очаговая мембранная окраска)	2–10	Положительная (мембранная)	97–100

Примечание: CK5/6 – цитокератин 5/6; WT-1 – антиген-1 опухоли Вильямса.

Таблица 8. Параметры, которые должны оцениваться у всех больных при первом обследовании и постановке диагноза

Исследования	Входящие в них показатели	Подтверждающие исследования
Демографические показатели	Возраст, пол, воздействие асбеста	Соответственно
Клинический анамнез	Функциональный статус, сопутствующие заболевания, наличие или отсутствие боли в грудной клетке, одышки, изменения веса тела или индекса массы тела	Соответственно
Врачебный осмотр	Наличие или отсутствие втяжения половины грудной клетки, подкожных лимфоузлов	Соответственно
Рентгенологические исследования	Рентгенограмма грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях	Рентгенограмма грудной клетки на вдохе и выдохе, до и после эвакуации плевральной жидкости
Анализ крови	Гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, основные биохимические показатели	–

Таблица 9. Обследование больных перед активным лечением

Исследования	Показатели	Подтверждающие исследования
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического подтверждения диагноза	–
КТ грудной клетки и верхних отделов брюшной полости	Спиральная КТ с внутривенным контрастированием, включая хотя бы 1 уровень обеих почек после эвакуации плевральной жидкости	–
Легочные функциональные тесты	ФЖЕЛ, ОФВ ₁	–
Сканирование костей	Выполняется только по клиническим показаниям	КТ / МРТ для подтверждения сомнительных результатов предшествующих исследований
КТ / МРТ головного мозга	Выполняется только по клиническим показаниям	

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Таблица 10. Обследование больных перед хирургическим или комбинированным лечением

Область	Исследования	Комментарии	Подтверждающие исследования
Легочные функциональные тесты	DL _{CO} в дополнение к ФЖЕЛ и ОФВ ₁	Оценка такая же, как для больных с раком легкого	Сцинтиграфия легких выполняется так же, как перед пульмонэктомией
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического типирования	–	–
Диафрагма	КТ или МРТ	–	–
Внегрудная локализация для исключения «скрытых» М1	ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ	В соответствии с практикой данной клиники	Биопсия подозрительных внелегочных поражений
Средостение для исключения Т4, N2/3	Лапароскопия, цервикальная медиастиноскопия	В соответствии с практикой данной клиники	–
	ВАТС, контралатеральная ВАТС, МРТ грудной клетки с контрастированием гадолинием, ЭТАБ под контролем УЗИ	В рамках клинических исследований	–

Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ФДГ – фтордезоксиглюкоза; ВАТС – видеоассистированная торакокопия; ЭТАБ – экстраплевральная тонкоигльная аспирационная биопсия; УЗИ – ультразвуковое исследование.

хороший статус, возраст > 75 лет, отсутствие боли в груди, число тромбоцитов < 400 × 10¹²/л, ЛДГ < 500 МЕ/л [87]; эпителиоидный гистологический тип, женский пол, число лейкоцитов < 8,3 × 10⁹/л [88]; I–II стадия, отсутствие боли и потери аппетита [89, 90].

Лечение

В лечении мезотелиомы плевры применяются хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы, комбинированное лечение [11, 14]. Хирургические методы включают паллиативные, циторедуктивные и относительно радикальные методы. Наиболее часто применяют паллиативное вмешательство – плевродез. Для этого распыляют тальк в плевральной полости при торакокопии [91]; эффективность метода составляет 80–100% [36]. Реже используют плеврореперитонеальный шунт и паллиативную плеврэктомию [92]. Циторедуктивные операции (париетальная плеврэктомия, декорткация плевры) проводят, чтобы улучшить качество жизни пациента и повысить эффективность адьювантной терапии. Такие вмешательства можно рассматривать

как неполное макроскопическое удаление опухоли плевры с освобождением сдавленного легкого и устранением рестриктивных нарушений вентиляции, уменьшением боли в грудной клетке. Имеются публикации по видеоторакокопической плеврэктомии [93]. При сравнительной оценке плеврэктомии / декорткации при ВАТС с химическим плевродезом получены данные в пользу плеврэктомии / декорткации с использованием ВАТС [94–97] (класс рекомендаций 2C–1C).

Относительно радикальной операцией является экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП) с резекцией плевры, легкого, перикарда, диафрагмы единым блоком и последовательным иссечением лимфоузлов [22]. Высокий риск при этом вмешательстве диктует необходимость придерживаться следующих критериев операбельности: функциональный статус (PS 0–1), предполагаемый послеоперационный объем форсированного выдоха за 1-ю с > 1 л, парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови > 65 мм рт. ст. и < 45 мм рт. ст. соответственно, фракция

Таблица 11. Критерии для выбора метода лечения при мезотелиоме плевры (по Kroegel C., Costabel U., 2014 [6])

Паллиативное лечение	Радикальное лечение
<ul style="list-style-type: none"> Пониженный общий и питательный статус пациентов. Срыв кардиопульмональных резервов. Все стадии бифазной или саркоматозной мезотелиомы. Манифестация стадий III и IV эпителиальной мезотелиомы. Гистологическое подтверждение статуса N2 	Пациенты в возрасте < 70 лет. Отсутствие кардиопульмональных резервов. Отсутствие значимой коморбидности. Эпителиальная мезотелиома ранних стадий I и II. Гистологически подтвержденный статус N0 (медиастиноскопия)
Комбинации химиотерапии и лучшая поддерживающая терапия	

выброса > 40%, среднее давление в легочной артерии < 30 мм рт. ст. [11]. Доказательства эффективности этой операции ограничены. Выживаемость составляет 20–24 мес. [45, 98, 99]. Радикальную ЭПП необходимо проводить в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (табл. 11) [6, 22]. В таких учреждениях центрах уровень летальности составляет 5% [99], однако частота осложнений достигает 50%.

Лучевая терапия (ЛТ) при ЗМП применяется в качестве паллиативной для уменьшения боли, профилактики распространения опухоли по дренажным каналам; послеоперационной и адъювантной с модулированной интенсивностью [22]. К паллиативной ЛТ, направленная на уменьшение боли, прибегают при поражении грудной стенки (класс рекомендаций 2С) [22]. Возможность профилактики метастазов вдоль дренажных и торакоцентезных каналов путем ЛТ остается спорной проблемой [100–103]. После плеврэктомии или декорткации ЛТ не должна проводиться (класс рекомендаций 1А) [22]. Послеоперационное облучение может применяться в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (класс рекомендаций 1А) [98]. Адъювантная ЛТ с модулированной интенсивностью может применяться при ЭПП в специализированных центрах. ЛТ снижает выраженность болевого синдрома и накопление жидкости в плевральной полости, но не влияет на выживаемость больных [14].

В ходе химиотерапии (ХТ) при мезотелиоме плевры используют производные платины, гемцитабин, антрациклины, пеметрексед, ралтитрексид. Их применение дает эффект у 20–48% больных [14]. Позволяют повысить выживаемость комбинации препаратов: гемцитабин + цисплатин / карбоплатин, доксорубин + цисплатин + митомицин-С, цисплатин + пеметрексед [14]. Каждый пациент должен получать как минимум оптимальную паллиативную терапию (класс рекомендаций 1А). Если принято решение о начале ХТ, больным в хорошем функциональном состоянии (функциональный статус > 60% по шкале *Karnofsky* или < 3 баллов по шкале Восточной кооперативной онкологической группы) показана комбинированная ХТ 1-й линии, состоящая из препаратов платинового ряда и пеметрекседа либо ралтитрексида (уровень доказательств 1В) [22]. Начало ХТ не должно откладываться, лечение (табл. 12) следует начинать до по-

явления функциональных клинических симптомов (класс рекомендаций 1С) [6, 22]. ХТ необходимо прекратить при прогрессировании заболевания, токсичности III–IV степени или достижении кумулятивной токсической дозы препарата (класс рекомендаций 1А) либо после 6 курсов у больных в стабильном состоянии или ответивших на лечение (класс рекомендаций 2С) [22]. Цитотоксические препараты в лечении 2-го ряда включают доксорубин, препараты платины [104–112]. Больные с длительным положительным субъективным и объективным улучшением после ХТ 1-й линии при рецидиве заболевания могут снова получать первоначальное лечение (класс рекомендаций 2С).

Исследуются также другие методы лечения, в т. ч. в различных их сочетаниях: новые химиопрепараты, иммунотерапия, фотодинамическая терапия, локальная и общая гипертермия, генная терапия и их различные сочетания [20, 21, 66, 113–115]. Как отмечают исследователи, на сегодняшний день 1-компонентная терапия при ЗМП неэффективна. Наиболее адекватным и эффективным является комбинированный метод лечения (3-компонентный): относительно радикальная операция – ЭПП в сочетании с ХТ и ЛТ (уровень доказательности IIIВ) [43, 92].

Прогноз

Поражение лимфоузлов средостения, саркоматозный подтип опухоли, стадия опухоли выше первой, общий статус по шкале *Karnofsky* < 70, уровень ЛДГ > 500 МЕ/л ассоциированы с плохим прогнозом (табл. 13, 14).

Согласно различным авторам, прогноз выживаемости колеблется. У пациентов с неблагоприятным диагнозом средняя продолжительность жизни – 5–8 мес., у пациентов с благоприятными прогностическими параметрами – 10–18 мес. Смерть наступает по причине локальной прогрессии опухоли (кардиореспираторная недостаточность [6], пневмония или тромбоэмболия легочной артерии). По некоторым данным, средняя продолжительность жизни составляет 4–12 мес., а при I–II стадиях достигает 33 мес. [116]. Медиана выживаемости после ЭПП и плеврэктомии, по данным *П.К. Яблонского и др.* [11], обобщивших литературные данные, варьируется от 9,0 до 14,5 мес. Двухлетняя выживаемость, согласно *М.Б. Бычкову и др.*, находится в пределах 10–35% [14].

Таблица 12. Возможные схемы терапии для лечения злокачественных мезотелиом (по Клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России [18])

Схемы лечения	Режимы химиотерапии	Длительность	Примечание
PP	Пеметрексед 500 мг/м ² в 1-й день с премедикацией фолатом и цианокобаламином для снижения токсичности: фолиевая кислота по 350–1 000 мкг начиная с 1–3 нед. до первых доз ХТ и на протяжении всей терапии, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом; цианокобаламин в дозе 1 000 мкг в/м в период 1–3 нед. до первых доз ХТ, в среднем не менее чем за 7 дней, повторять каждые 9 нед. Дексаметазон 8 мг в/м накануне, в день ХТ и на следующий день после нее. Цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день	Каждый 21 день. Максимум 6 курсов	Эффективность поддерживающей терапии пеметрекседом не доказана
РС	Пеметрексед 500 мг/м ² в 1-й день с премедикацией фолатом и цианокобаламином для снижения токсичности: фолиевая кислота по 350–1 000 мкг начиная с 1–3 нед. до первых доз ХТ и на протяжении всей терапии, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом; цианокобаламин в дозе 1 000 мкг в/м в период 1–3 нед. до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее чем за 7 дней, повторять каждые 9 нед. Дексаметазон 8 мг в/м накануне, в день ХТ и на следующий день после нее. Карбоплатин АУС-5 в 1-й день (фактическая доза карбоплатина рассчитывается индивидуально исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения)	Каждый 21 день. Максимум 6 курсов	–
GP	Гемцитабин 1 000 мг/м ² в 1-й, 8-й (15-й) дни. Цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день	Каждый 21 день. Максимум 6 курсов	–
Gem	Гемцитабин 1 000–1 250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	Каждый 21 день. Максимум 6 курсов	–
P	Пеметрексед 500 мг/м ² в 1-й день с премедикацией фолатом и цианокобаламином для снижения токсичности: фолиевая кислота по 350–1 000 мкг начиная с 1–3 нед. до первых доз ХТ и на протяжении всей терапии, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом; цианокобаламин в дозе 1 000 мкг в/м в период 1–3 нед. до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее чем за 7 дней, повторять каждые 9 нед. Дексаметазон 8 мг в/м накануне, в день ХТ и на следующий день после нее	Каждый 21 день. Максимум 6 курсов	При невозможности применения препаратов платины
Vin	Винорелбин 25 или 30 мг/м ² 1 раз в нед. (2-я линия лечения)	Максимум 6 курсов	–
GemOX	Гемцитабин 1 000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни. Оксалиплатин 80 мг/м ² в 1-й и 8-й дни	Каждый 21 день. Максимум 6 курсов	–
AP	Доксорубицин 60 мг/м ² в 1-й день. Цисплатин 60 мг/м ² в 1-й день	Каждый 21 день. Максимум 6 курсов	–

Примечание: ХТ – химиотерапия; в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно.

Таблица 13. Клинические лабораторные параметры неблагоприятного прогноза

Параметр	Концентрация в плевральном выпоте
Лактатдегидрогеназа	> 500 МЕ/л
Тромбоциты	> 400 × 10 ⁹ /л
Гемоглобин	< 10 г/дл
Лейкоциты	> 15 000/мкл

Локализованная злокачественная мезотелиома

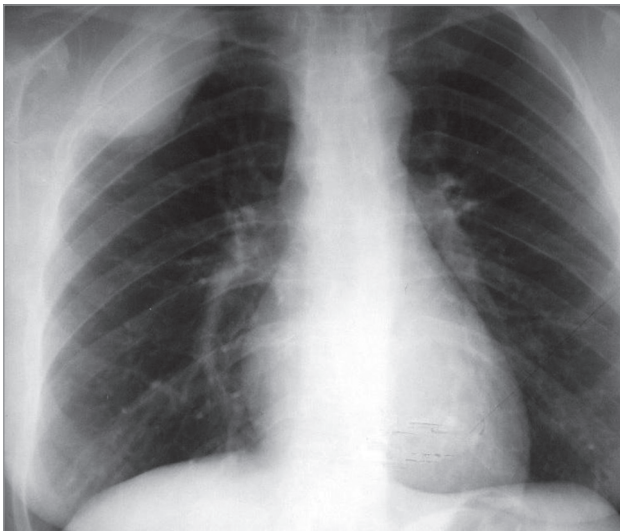
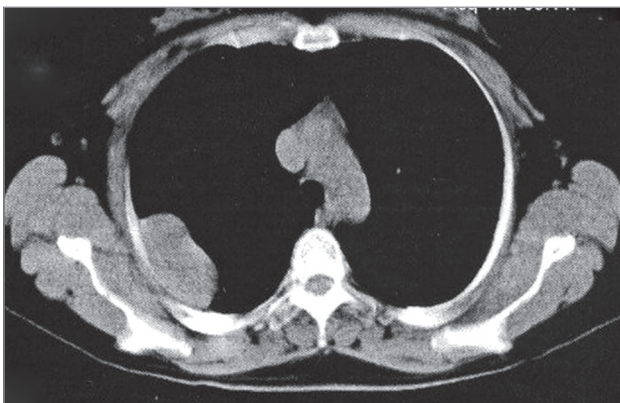
Локализованная ЗМП – редкая опухоль, макроскопически представляющая собой локализованное узловое поражение без макро- или микроскопических доказательств диффузного распространения по плевре, но с микроскопическими, гистохимическими, ИГХ и ультраструктурными характеристи-

ками диффузной ЗМП [18]. Протекает в основном бессимптомно. В большинстве описанных случаев опухоль была случайной находкой при рентгенографии или КТ грудной клетки. Иногда имеется плевральный выпот. Макроскопически локализованные ЗМП – хорошо отграниченные узловые опухоли диаметром до 10 см. Они размещаются на висцеральной или париетальной плевре, на ножке или широком основании, и могут углубляться в прилегающее легкое.

Диагностика основывается на рентгенографии грудной клетки и КТ (рис. 8, 9). Некоторые авторы советуют хирургическое иссечение опухоли с целью как установления точного диагноза, так и радикального лечения [36]. Некоторые локализованные ЗМП излечиваются хирургически – иссечением. Рецидивные опухоли могут метастазировать как саркомы, но обычно не распространяются по плевральной поверхности [18].

Таблица 14. Прогностически неблагоприятные факторы при злокачественной мезотелиоме

Абсолютные факторы риска	Относительные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 65. • Сниженный общий статус и КПД. • Стадия опухоли с вовлечением лимфоузлов. • Глубокая инвазия ткани мезотелиомой от > 0,5 мм до целой доли. • Радикальность операции (R0 vs R1; резидуальное заболевание > 1 см до операции декорткации). • Гистология (эпителиальный подтип с плохим прогнозом, такой как саркоматозный и смешанноклеточный). • Высокий лейкоцитоз (> $12 \times 10^9/l$) • Низкий гемоглобин 	<ul style="list-style-type: none"> • Мужской пол. • Потеря веса. • Длительное сохранение симптомов. • Онкогенный белок p21(gas) – экспрессия опухоли. • Высокое число тромбоцитов

**Рис. 8.** Локализованная злокачественная мезотелиома плевры справа у пациентки 39 лет. Рентгенография**Рис. 9.** Локализованная злокачественная мезотелиома плевры справа у пациентки 39 лет. Компьютерная томография

Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома

Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома плевры – это опухоль с папиллярной архитектурой, определенными цитологическими особенностями и тенденцией к поверхностному распространению без инвазии [18]. В некоторых случаях имеет место контакт с асбестом, но эта причина не нашла подтверждения в эпидемиологи-

ческих исследованиях [18]. Может сопровождаться диспноэ и рецидивирующим плевральным выпотом. Опухоль бывает случайной находкой. Редко проявляется пневмотораксом и болями в грудной клетке. Односторонний свободный плевральный выпот может сочетаться с узелковым плевральным утолщением или фиброзными наслоениями. Такая мезотелиома встречается в виде как одиночных, так и множественных (и широко распространенных) локализованных образований. В процесс вовлекается висцеральная или париетальная плевра.

Диагностика основана на данных рентгенографии и КТ. При солитарном локализованном образовании можно рекомендовать иссечение в качестве метода верификации диагноза и лечения. При широком распространении опухоли осуществляется биопсия плевры. Участки, похожие на высокодифференцированную папиллярную мезотелиому, могут встречаться в диффузной ЗМП, поэтому всегда важно исключить последнюю в дифференциальном диагнозе.

Заболевание обычно характеризуется медленным ростом опухоли и длительной выживаемостью больных. Инвазия может привести к более агрессивному клиническому течению. Быстрое прогрессирование заставляет заподозрить диффузную ЗМП и неадекватность биопсийного материала [18].

Аденоматоидные опухоли

Аденоматоидные опухоли плевры – редкие солитарные, малого размера. По своим гистологическим характеристикам эти новообразования идентичны аденоматоидным опухолям других локализаций, и они доброкачественные [18]. В немногочисленных описанных случаях были случайными находками макроскопического осмотра плевры. Макроскопически опухоли имеют вид солитарных узелковых образований.

Лимфомы

Злокачественная лимфома поражает плевру в 10% случаев [6]. Признаками плеврального метастазирования лимфомы являются пространственные яркие бляшки с кистозными изменениями и кальцификатами, возможна инфильтрация грудной стенки [6]. Иногда лимфома плевры инфильтрирует легкое (рис. 10).

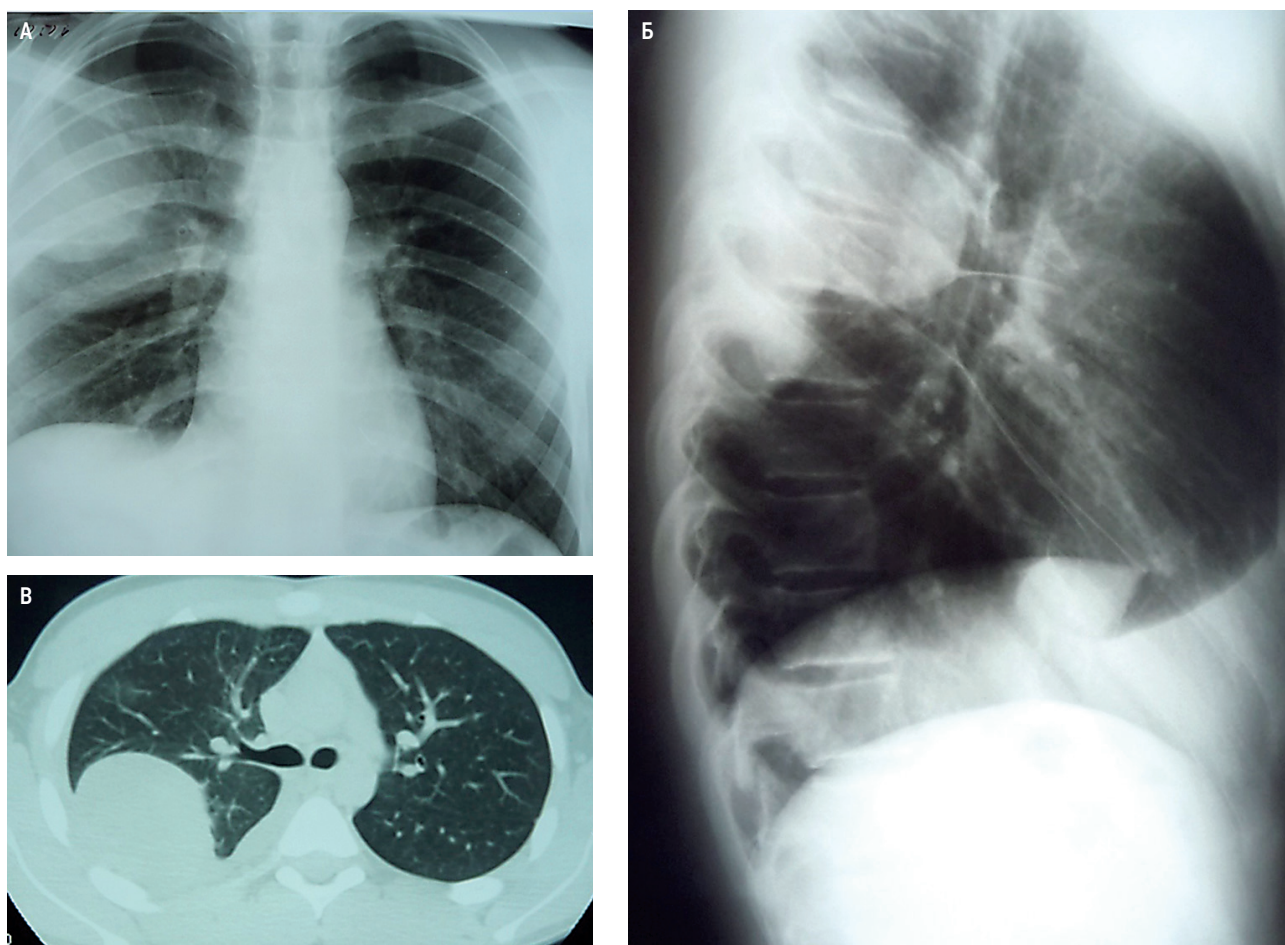


Рис. 10. Лимфома грудной стенки: А, В – рентгенография; Б – компьютерная томография

Первичная лимфома в виде выпота

Такая лимфома представляет собой новообразование из крупных В-клеток высокой степени злокачественности, проявляющееся как серозный выпот, обычно без определяемого опухолевидного образования. Другое название – лимфома, локализующаяся в полостях тела [117]. Ассоциирована с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV8; иначе – вирус герпеса, вызывающий саркому Капоши) [118]. Возникает при иммунодефиците. Большинство случаев выявлены у гомосексуальных мужчин с синдромом приобретенного иммунодефицита. Экспрессия вирусного интерлейкина-6 в этих лимфомах также предполагает участие этого и других цитокинов в патогенезе опухолей. Нередко HHV8 кооперируется с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [21, 118]. Чаще всего вовлекаются полости перикарда, плевры, брюшины. Наиболее частая внеполостная локализация – в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), хотя последний, наряду с мягкими тканями средостения, забрюшинного пространства и другими экстранодальными локализациями, может быть результатом вторичного вовлечения [18, 21]. В типичном случае у больного имеется выпот при отсутствии лимфаденопатии или органомегалии. Плевральный выпот – массивный. Некоторые больные, как ВИЧ-положительные, так и ВИЧ-

отрицательные, уже страдают саркомой Капоши с ее характерной клинической картиной. Редкие случаи ассоциированы с многофокусной болезнью Кастанеллана также с соответствующей клиникой.

При рентгенографии грудной клетки и КТ выявляют массивный плевральный выпот. КТ также показывает небольшую степень плеврального утолщения без каких-либо опухолевидных образований или патологии лимфоузлов средостения. Плевральный выпот содержит высокий уровень ЛДГ [119], плеоморфные крупные лимфоциты, негативные при исследовании на Т- и В-антигены [120]. Для постановки диагноза требуется идентификация ДНК HHV8, выполняемая по методу Саузерн-блоттинга (*Southern blot*) [12, 21].

Клиническое течение заболевания крайне агрессивно. Большинство пациентов умирают менее чем через 1 год. Есть сообщения о немногих случаях с положительным эффектом от антивирусной терапии и/или комбинированной ХТ с увеличением выживаемости. Прогноз неблагоприятный, зависит от количества пораженных полостей. Выживаемость – от 6 до 9 мес. [120, 121].

В лечении применялись циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон [121]. У ВИЧ-положительных больных использовалась антиретровирусная терапия [122]. Вызывает определенные

надежды таргентная терапия на основе жизненного цикла HHV8.

Лимфома, ассоциированная с пиотораксом

Лимфома, ассоциированная с пиотораксом (ЛАП), — это опухоль из крупных В-клеток, высокой степени злокачественности с иммунобластной морфологией, обычно представляющая собой опухолевидное образование плевры. Она ассоциирована с ВЭБ, но негативна на HHV8 [118]. В различных исследованиях вирусная ДНК или кодированная РНК установлены в 70–100% случаев. Клетки также экспрессируют гены латентной инфекции. В проведенных исследованиях предполагается значимая роль хронического воспаления в месте пролиферации В-клеток, трансформированных вирусом [18, 21]. Этот редкий тип В-клеточной лимфомы возникает у больных с клинической историей длительно существующего пиоторакса в результате легочного туберкулеза или туберкулезного плеврита, многие такие пациенты были пролечены с помощью искусственного пневмоторакса [123].

Симптомы связаны с опухолевым образованием в плевральной полости: боль в грудной клетке и/или спине, респираторные проявления — продуктивный кашель, часто с кровохарканьем, и диспноэ. Другие частые признаки — гипертермия и потеря веса. В противоположность первичной лимфоме с выпотом, ЛАП обычно представляет собой опухолевое образование, вовлекающее плевральную полость и врастающее в прилегающие структуры, такие как грудная стенка и диафрагма, в то время как плевральный выпот наблюдается редко. Поэтому у многих больных имеются опухолевая инфильтрация и отек грудной стенки. Иногда возникает экстраторакальная метастатическая диссеминация (костный мозг, печень, абдоминальные лимфоузлы и т. д.).

Рентгенография грудной клетки и КТ позволяют выявить опухолевое образование [124, 125]. У большинства пациентов оно локализовано в плевре, но также может размещаться и в плевре, и в легком или только в легком около плевры. Образование у ~ ½ больных имеет размер > 10 см. Эти особенности часто обуславливают сложность дифференциального диагноза между РЛ или мезотелиомой плевры. Содержание ЛДГ в сыворотке крови повышено у большинства больных [18, 21]. ПЭТ дает интенсивное поглощение радиофармапрепарата [125].

В большинстве исследований сообщается об очень плохом прогнозе со средней продолжительностью жизни < 1 года, несмотря на хирургическое лечение, ЛТ и ХТ [126–128].

Мезенхимальные опухоли

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома / ангиосаркома

Плевральная эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ПЭГ) — сосудистая опухоль низкой или умерен-

ной степени злокачественности, состоит из коротких нитей и гнезд эпителиоидных эндотелиальных клеток, лежащих в миксогиалиновом матриксе. Таким опухолям присущи отчетливый эпителиоидный характер, четко определяемые цитоплазматические вакуоли, интраальвеолярный и интраваскулярный рост, центральный гиалиновый некроз. Эпителиоидные сосудистые опухоли высокой степени злокачественности называют эпителиоидными ангиосаркомами.

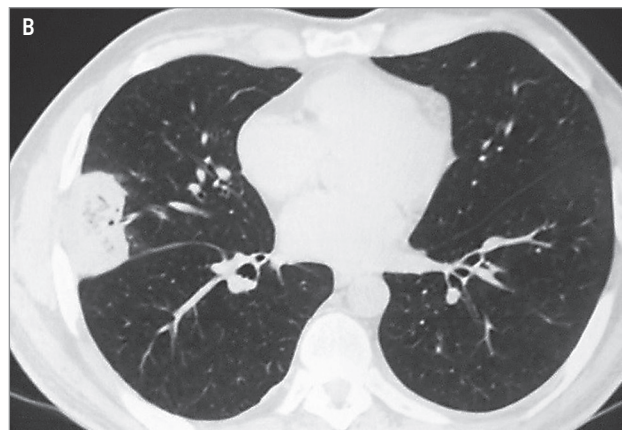
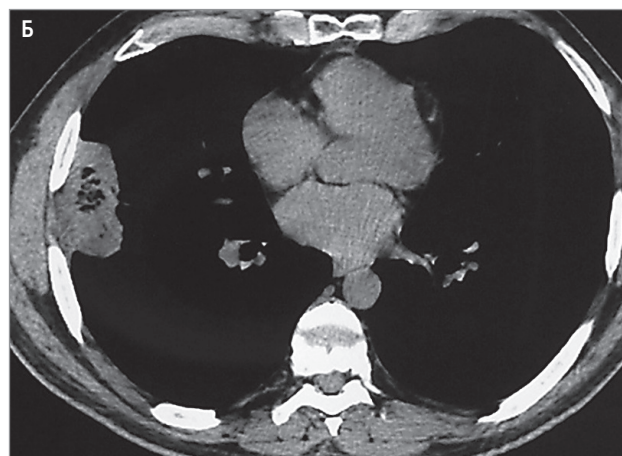


Рис. 11. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома плевры у пациента 45 лет: А — рентгенография; Б, В — компьютерная томография

Больных обычно беспокоят дыхательные симптомы, связанные с диффузным утолщением плевры, плевральным выпотом, может возникать боль в грудной клетке. В некоторых случаях наряду с плеврой в процесс вовлекаются легкие.

При КТ или рентгенографии грудной клетки определяются такие первичные проявления, как характерное утолщение плевры и плевральный выпот, иногда с сопутствующими плевральными узелками (рис. 11). ПЭГ могут вовлекать плевру диффузно и иметь сходство с диффузной ЗМП. Эпителиоидные сосудистые опухоли плевры отличаются агрессивным клиническим течением. Применяемое лечение малоэффективно [18].

Синовиальная саркома

Синовиальная саркома (СС) — это двухфазная мезенхимальная опухоль с эпителиальным и веретеночелочным компонентом или монофазная опухоль, состоящая только из веретеночелочного компонента. Оба типа могут быть в плевре, поэтому их легко спутать с ЗМП или легочной саркоматоидной карциномой. Предрасположенность к СС не зависит от пола. Отмечена тенденция к тому, что двухфазные опухоли проявляются у пациентов более молодого возраста, в отличие от монофазных. Этиология СС неизвестна.

Наиболее часто пациентов беспокоит боль в грудной клетке, но могут быть также плевральный выпот, диспноэ, дисфагия, пневмоторакс. Плевральная СС обычно представляет собой локализованную солидную опухоль, однако возможно и диффузное утолщение плевры как при мезотелиоме. Иногда имеется псевдокапсула, которая хорошо отграничивает СС от окружающих тканей. Опухоли могут расти на ножке. Обычно они большие, со средним размером 13 см (от 4 до 21 см).

Диагностику проводят с применением рентгенологических исследований, КТ органов грудной полости. Плевральные СС в типичном случае рецидивируют в плевральной полости и могут дать инвазию грудной стенки и прилегающих структур, включая перикард и диафрагму. Опухоль может быть агрессивной, с высокой летальностью (до 50%) и средней продолжительностью жизни 18 мес. [18].

Солитарная фиброзная опухоль

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) — веретеночелочная мезенхимальная опухоль, вероятно, из фибропластического деривата полипотентных фибробластов [129–131], которая часто имеет очень похожее на гемангиоперицитому сосудистое строение, но может иметь другой гистологический вид. На долю этих новообразований приходится 8% всех доброкачественных и 10% — всех плевральных опухолей [130].

Клинические проявления присутствуют у 50–60% больных [132]. Наиболее частые симптомы — кашель, боль в грудной клетке и диспноэ [129, 133]. У не-

которых больных встречаются гипертермия, кровохарканье, гипертрофическая остеоартропатия, изредка — симптомы гипогликемии (как результат продукции инсулиноподобного фактора роста [IGF]) и даже компрессия правого предсердия и верхней полой вены [116, 129, 133, 134]. В 4% случаев наблюдается гипогликемия, обусловленная выработкой IGF [135]. После удаления опухоли гипогликемия исчезает [136]. Некоторые опухоли являются случайными находками.

При грудной клетки СФО видны как мягкотканые образования на плевре, обычно в нижней части гемиторакса [132]. Края их четко очерчены. Возможен плевральный выпот. Опухоли могут различаться размерами — от мелких до очень крупных, занимающих большую часть гемиторакса [135]. Обширные опухоли требуют КТ или МРТ для дифференцировки их от образований легких. На КТ они имеют вид гетерогенного контрастного увеличения и поджимают прилежащее легкое, но не врастают в него (рис. 12).

Большинство опухолей вырастают на висцеральной плевре, также могут исходить из легочной паренхимы и средостения [133]. Они хорошо отграничены и часто имеют ножку [137, 138]. Нечасто бывает множественными. Поверхность разреза опухоли обычно плотная и белесая. Миксоидные изменения, геморрагия и некроз, большие размеры характерны для злокачественной опухоли. Такие изменения требуют широкой биопсии для гистологии [18].

СФО в большинстве своем доброкачественные, но в некоторых случаях протекают злокачественно. *N. Okike et al.* предложили различать 2 варианта СФО: 1) доброкачественный (плотная инкапсулированная дольчатая опухоль, в которой редко можно встретить обызвествление, некроз и кровоизлияния); 2) злокачественный (гомогенная мягкая опухоль с гладкой поверхностью на разрезе, со значительным количеством участков некроза и геморрагии), при котором отмечаются локальные симптомы, прорастание в грудную стенку и даже деструкция ребер [16]. Посредством лучевых методов диагностики злокачественный вариант очень сложно отличить от доброкачественного (рис. 12). На МРТ опухоль имеет низкую плотность [139]. На ПЭТ происходит низкое поглощение ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы [140].

Лечение хирургическое. Методом выбора является торакотомия с полным иссечением опухоли. В последние годы в связи с внедрением и развитием VATC накоплен определенный опыт применения этой методики в лечении данной патологии. Многие авторы рекомендуют VATC с исследованием краев резекции в качестве альтернативы торакотомии [141, 142]. Рекомендуется также длительное наблюдение после хирургического лечения для исключения рецидива и метастазов, к которым может привести нерадикальное удаление опухоли [135, 143]. Часто пациенты погибают в течение 2–5 лет [116]. Таким образом, прогноз при СФО всегда сомнителен [16].

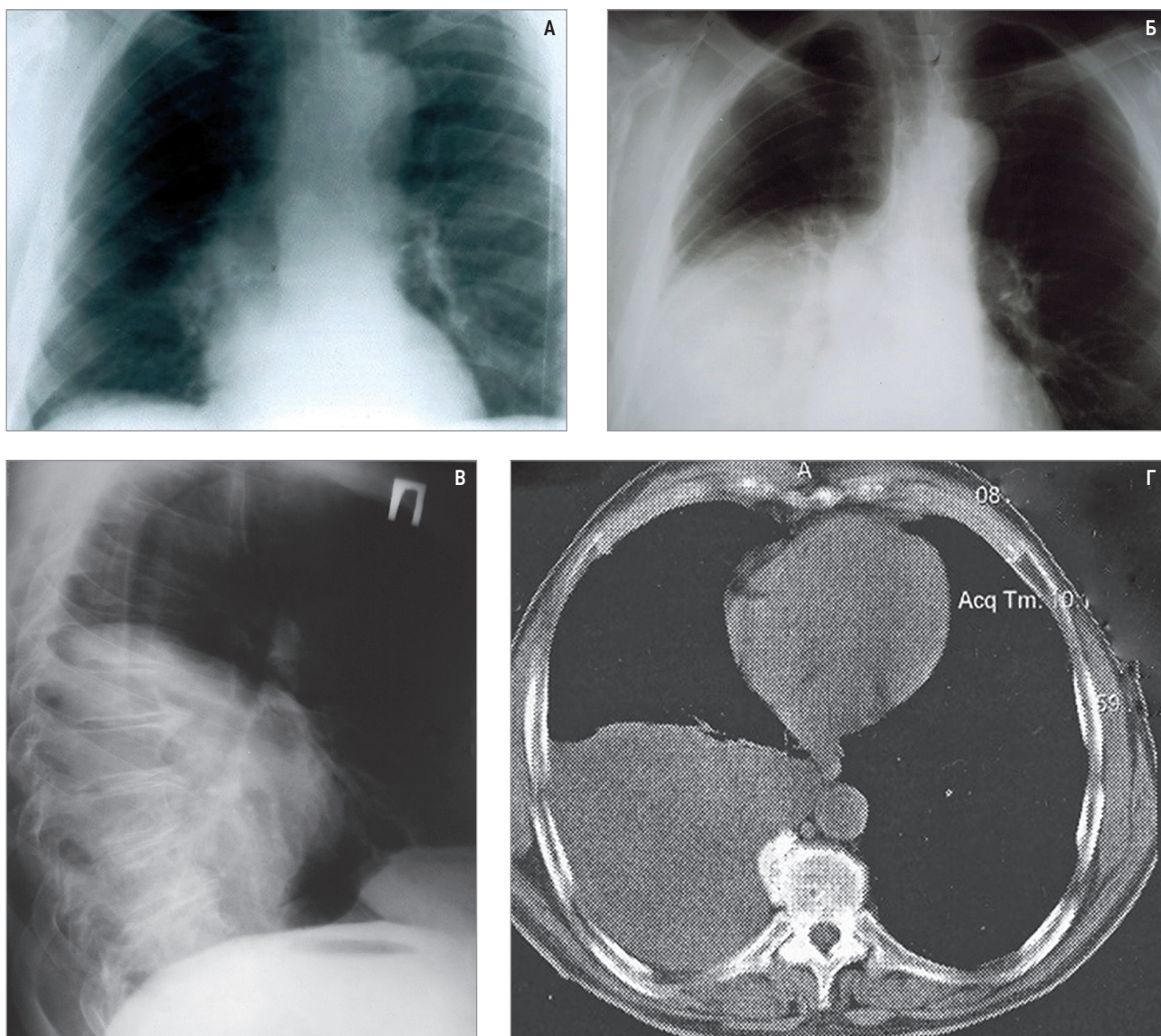


Рис. 12. Солитарная фиброзная опухоль плевры у пациента 65 лет; злокачественный вариант: А – рентгенограмма органов грудной полости при первом обследовании; Б – рентгенограмма органов грудной полости через 13 мес. после первого обследования в прямой проекции; В – в боковой проекции; Г – мультиспиральная компьютерная томография через 13 мес. после первого обследования

Опухоль плевры с кальцификацией

Опухоль плевры с кальцификацией (ОПК) – редкое, медленно растущее, похожее на наслоение на висцеральной плевре образование, состоящее из почти бесклеточной фиброзной ткани и ассоциированное с выраженной дистрофической кальцификацией (которая может быть псаммоматозной) [18]. Редко ОПК находят в плевре или средостении, хотя чаще такие опухоли развиваются в мягких тканях конечностей, туловища, мошонки, паха, шеи, подмышки. Большинство случаев отмечено у детей и подростков. Зависимости от пола не наблюдаются. Клинически ОПК может проявляться болью в грудной клетке или протекать бессимптомно.

Рентгенография грудной клетки или КТ демонстрируют единичную опухоль плевры или множественные плевральные узелковые образования с центральными зонами повышенной плотности благода-

ря кальцификации, которая может быть достаточно распространенной (рис. 13).

Адекватным лечением при ОПК плевры является местное иссечение. Так как поведение этих образований такое же, как и в мягких тканях, можно ожидать низкой частоты местных рецидивов [18].

Десмопластические круглоклеточные опухоли плевры

Десмопластические круглоклеточные опухоли плевры (ДКОП) – это примитивные полифенотипические новообразования, обычно возникающие на серозных поверхностях в брюшной полости и нечасто – на плевре у молодых мужчин. Имеются сообщения о 6 случаях с вовлечением плевры (у 4 мужчин и 2 женщин в возрасте 17–29 лет) [18]. В клинической картине присутствуют боль в грудной клетке и симптомы, связанные с плевральным выпотом. Макроскопически ДКОП представляют

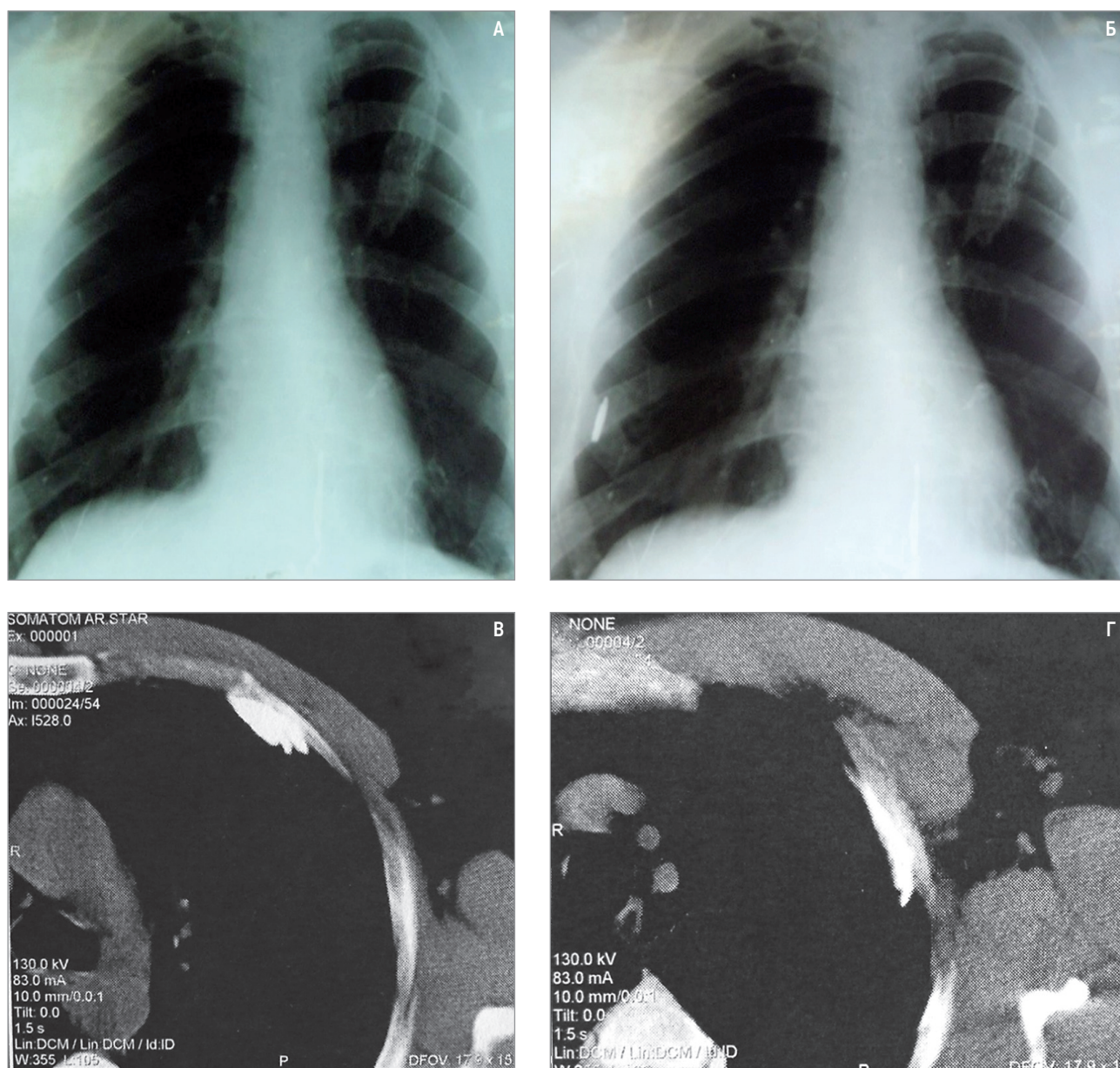


Рис. 13. Опухоль плевры с кальцификацией у пациента 52 лет: А, Б – рентгенография; В, Г – компьютерная томография

собой узелковые образования на плевре и могут привести к корковидному покрытию легкого, напоминая ЗМП. Вовлечение средостения считается типичным, особенно при расположении опухоли на медиастинальной плевре. Также возможны легочные паренхиматозные метастазы и 2-стороннее вовлечение в процесс плевры.

Для диагностики рентгенографию и КТ органов грудной полости. Лечение хирургическое. Прогноз неблагоприятный: летальный исход в течение 2 лет [18].

Метастатические опухоли плевры

Определенные опухоли имеют предрасположенность к метастазированию в плевру. Не во всех подобных случаях выявляют плевральный выпот. По данным Британского торакального общества, из 2 040 больных с плевральным выпотом на фоне злокачественного новообразования 37,5% составлял

РЛ (рис. 14); 16,8% – рак молочной железы; 11,5% – лимфомы; 6,9% – злокачественные опухоли органов ЖКТ; 9,4% – злокачественные опухоли мочеполовой системы; в 10,7% случаев первичная опухоль осталась неизвестной [144].

Реже обнаруживают метастазы от злокачественных тимом, сарком или меланом. В 7% случаев первичная опухоль неизвестна. Симптомы (одышка, кашель) обуславливают сопровождающий и плевральный выпот. Боли в груди указывают на инфильтрацию грудной стенки. Диагноз ставится на основании цитологического исследования пунктата плевры и/или гистологического – биоптата плевры (трансторакального, торакоскопического). Выделяют ряд непрямых признаков вторичных злокачественных поражений плевры [6] (табл. 15).

Вторичные злокачественные опухоли плевры отличаются по степени тяжести от первичных,



Рис. 14. Вторичное поражение плевры при аденокарциноме легкого. Рентгенография

развиваясь вследствие гематогенного или лимфогенного метастазирования различных опухолей, имеющих разное происхождение [6].

Плевральный выпот при злокачественных новообразованиях

Является одним из наиболее распространенных показаний для дренирования плевральной полости. Основная причина – метастатические опухоли (рис. 15). За накопление плеврального выпота при злокачественных новообразованиях ответственны множество факторов: блокада нормальных плевральных механизмов абсорбции; повышение плевральной проницаемости, что способствует еще большему поступлению жидкости; блокада лимфатического дренажа плевры; возможное усугубление отрицательного интраплеврального давления в случае РЛ с ателектазом [145]. В 6–45% случаев злокачественные новообразования плевры могут протекать без выпота [50]. Развитие последнего зависит от способности опухолевых клеток секвенировать биологически активные вещества и инициировать воспалительные фибринолитические процессы, вызывать повышение проницаемости капилляров [146].

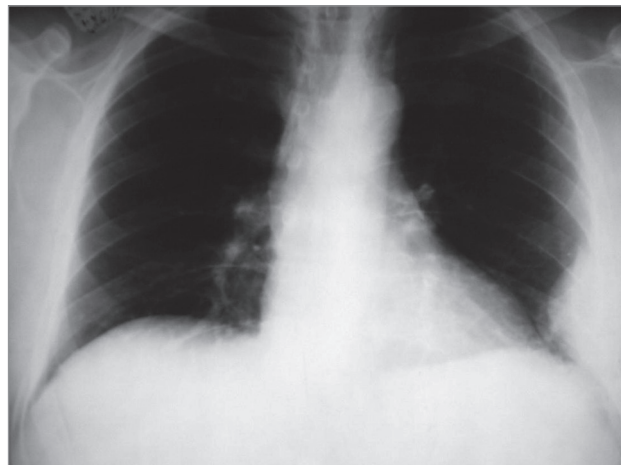


Рис. 15. Плазмоцитома левой плевральной полости. Рентгенография

РЛ – наиболее распространенная причина злокачественного плеврального выпота [144]. Вместе с раком молочной железы на этот фактор приходится $> 1/2$ случаев. Привести к плевральному выпоту может бронхогенный рак любого типа, но чаще всего – аденокарцинома [147]. Вторая по частоте причина – рак молочной железы [144, 148], при котором выпот выявляется через 2–20 лет [149], чаще с ипсилатеральной стороны, но также бывает контралатеральным и 2-сторонним. На третьем месте по распространенности злокачественных выпотов стоит лимфома [144, 148] – как ходжкинская, так и неходжкинская [150]. В таких случаях выпот чаще выявляют при установлении диагноза [151]. Частота выпоты при лимфоме Ходжкина составляет 24% [152].

Вероятно, злокачественные новообразования плевры облегчают проникновение жидкости в плевральную полость и затрудняют выход из нее (табл. 16). Поступление жидкости в плевральную полость при такого рода опухолях может обусловлено следующими механизмами [153]:

- увеличением проницаемости плевральных сосудов вследствие инвазии опухоли в плевру, действия воспалительных цитокинов, вазоактивных факторов (например, фактор роста эндотелия сосудов), травмы (например, радиационно-инфузированной);

Таблица 15. Непрямые признаки карциномы плевры (по Kroegel C., Costabel U., 2014 [6])

Связанные с карциномой плевры результаты	Комментарии
Эозинофилия выпота ($> 10\%$ от всех лейкоцитов)	Встречается в 25% плеврального выпота
Число эритроцитов $> 100\ 000/\text{мм}^3$	Также при легочной эмболии или травме
Повышение амилазы без наличия разрыв пищевода или панкреатита	Обнаруживается в 10% злокачественных выпотов, делает вероятной злокачественную природу плеврального выпота возможной
Лимфоцитоз	Неспецифичный признак, требует дифференциации от туберкулеза
$\text{pH} < 7,3$	Неспецифичный, требует дифференциации от начавшейся эмпиемы
Первичный геморрагический плевральный выпот	Осторожно: ятрогенное кровотечение из-за пункции

Таблица 16. Физиологические механизмы (неопластические и паранеопластические) формирования плеврального выпота опухолью

Причина повышения жидкости	Механизм	Место / источник	Примеры
Увеличение входа жидкости	Увеличенная проницаемость сосудов	Плевральные сосуды	Инвазия опухолью
			Цитокины (например, эндотелиальный фактор роста сосудов)
			Травма (например, радиация)
	Увеличенное сосудистое гидростатическое давление	Плевральные сосуды	Инфекция (например, постобструктивный пневмонит)
			Цитокины/травма
			Снижение плеврального давления (например, ателектаз)
Несосудистый вход	Грудной проток	Увеличенное венозное давление (например, синдром верхней полой вены)	
		Пониженное осмотическое давление плазмы крови (например, гипопроотеинемия)	
Снижение выхода жидкости	Увеличенное сопротивление лимфатическому потоку	Лимфатическая система плевры	Инфильтрация париетальной плевры
		Лимфоузлы	Инфильтрация медиастинальных лимфоузлов
	Увеличенный градиент против тока лимфы		Снижение плеврального давления (например, ателектаз)
			Увеличенное венозное давление (например, синдром верхней полой вены)

- повышением проницаемости легочных сосудов (инфекционные процессы, эмболия легочных сосудов, инфаркт легкого);
- ростом гидростатического давления при венозной обструкции гипопроотеинемии;
- поступлением жидкости из поврежденных лимфатических путей.

Выход жидкости из плевральной полости может быть затруднен [50]:

- из-за инфильтрации париетальной плевры и нарушению оттока по субплевральным лимфопутям и через лимфоузлы средостения;
- повышения центрального венозного давления, синдрома сдавления верхней полой вены.

Наиболее частым симптомом у данной категории больных является диспноэ, в основном связанное с наличием плеврального выпота, равно как и кашель. Если диспноэ и кашель возникают вследствие выпота, то быстро купируются после удаления жидкости. Также отмечаются анорексия, слабость, похудание, гипертермия и прочие симптомы, обусловленные распространенной метастатической опухолью [21]. В ряде случаев появляется боль, носящая тупой характер или связанная с раздражением плевры [154, 155]. Иногда она возникает из-за прорастания в грудную клетку.

Среди клинических проявлений наиболее частым симптомом является диспноэ из-за компрессии легкого. Плевральный выпот при злокачественных новообразованиях — экссудативного характера и часто сангвинозный. Диагноз может быть поставлен на основе цитологической диагностики опухолевых клеток в экссудате, но в 40% случаев их не обнаруживают [156, 157]. В таких случаях показана закрытая

биопсия плевры. Хотя в целом закрытая биопсия плевры помогает поставить диагноз реже, чем цитология, она может помочь при отрицательном цитологическом результате [145]. Другим вариантом может быть торакоскопия [158]. Если после перечисленных исследований диагноз по-прежнему неясен, с целью диагностики проводят хирургическую биопсию. VATS как метод выбора позволяет решать как диагностические, так и некоторые лечебные задачи. Если легкое полностью расправлено и диагноз вторичного злокачественного новообразования плевральной полости подтвержден, можно сразу провести склеротерапию тальком [20].

Хирургическое паллиативное удаление части опухолевого процесса в основном не показано. Большинству пациентов необходимы ХТ с ЛТ (по показаниям) или паллиативные мероприятия, направленные на предупреждение дальнейшего накопления жидкости. ЛТ особенно показана при вовлечении грудного лимфатического протока с образованием хилоторакса. Если больной не получает специального лечения по поводу первичной опухоли или накопление жидкости происходит, несмотря на лечение, и вызывает выраженную симптоматику, альтернативой могут быть механический и химический плевродез или создание пути оттока жидкости: наружу — путем наружного дренирования или перидодических пункций, внутрь — путем плевроперитонеального шунтирования.

Плевродез может применяться только в случае полного расправления легкого после удаления выпота. Другой фактор риска, из-за которого плевродез не дает результата, — низкий рН плевральной жидкости, хотя она не является противопоказанием.

При наличии воздуха в плевральной полости после введения склерозирующего вещества необходимо переменить положение больного для увеличения дисперсии. После введения склерозирующего вещества дренаж пережимают на 2 ч, затем открывают и ставят на отсос до тех пор, пока не будет оттекать < 150 мл жидкости в сутки, но по крайней мере на 24 ч. Затем дренаж можно удалить. В качестве склерозирующего вещества применяют тальк, блеомицетин или доксициклин, которые показывают сопоставимую эффективность, согласно рандомизированным исследованиям [159, 160]. Тальк наиболее популярен, прост и безопасен, однако он остается в организме как инородное тело на всю жизнь, и были отмечены случаи возникновения эмпиемы. Также с введением талька в плевральную полость иногда ассоциирован острый респираторный дистресс-синдром [161, 162]. Доксициклин дешевле остальных двух препаратов, но вызывает наиболее болезненные ощущения, даже при введении с лидокаином. Блеомицетин крайне дорог, цена дозы, необходимой для склерозирующей терапии, составляет ~ 1 000 долл. США [20].

Заключение

Лечение опухолей плевры остается сложной проблемой. Среди первичных опухолей наиболее распространена диффузная ЗМП. Прогноз при мезотелиоме, как и при других первичных злокачественных опухолях плевры, неблагоприятный, несмотря на бурное развитие медицинских технологий. Вторичные опухоли плевры представляют собой отдаленные метастатические поражения распространенного опухолевого процесса, резко ограничивающего продолжительность жизни больного. Лечебные мероприятия в этом случае носят паллиативный характер или имеют симптоматическую направленность.

Литература

- Spencer H. Pathology of the lung. Vol. 2. 4th ed. Pergamon Pr., 1985.
- Wagner E. Das Tuberkelahnliche Lymphadenom. Arch d Heilkunde. 1870; 11: 497–525.
- Klemperer P., Robin C.R. Primary neoplasms of the pleura. A report of 5 cases. Arch Pathol. 1931; 11: 385–412.
- Stout A.P., Murray M.R. Hemangiopericytoma. Ann Surg. 1942; 116: 26–33.
- Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med. 2005; 353: 1591–1603.
- Kroegel C., Costabel U. Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014. 214–723s.
- Robinson B.W., Musk A.W. Lake R.A. Malignant mesothelioma. Lancet. 2005; 366: 397–408.
- Бычков М.Б., Шамилов А.К., Иванова Ф.Г. и др. Мезотелиома плевры и брюшины. Рос. онкол. журн. 1997; 4: 48–51.
- Chahinian A.P. Asbestosis and disease. / I.J. Selicoff, D.H.K. Lee (ed). New York, 1978. 302.
- Справочник по онкологии / под ред. акад. РАМН Н.Н. Трапезникова и проф. И.В. Поддубной. Онкоцентр РАМН. Вып. 4. М.: КАППА, 1996.
- Яблонский П.К., Петров А.С. Злокачественная мезотелиома плевры. Практ. онкол. 2006; 7(3): 179–188.
- Light R.W. Pleural diseases. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
- Treasure T., Tan C., Lang-Lazdunski L. et al. The MARS trial: mesothelioma and radical surgery. Inter Cardiovasc Thoracic Surg. 2006; 5: 58–59.
- Бычков М.Б., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения. Совр. онкол. 2005; 7(3): 142–144.
- Лихачев Ю.И., Балдин Д.Г., Зайцева Н.К. и др. О мезотелии и злокачественной мезотелиоме перикарда. Арх. пат. 1999; 61(2): 11–15.
- Кузьмин И.В. Онкология легких. URL: www.remedium.ru/drugs/physician/oncology/detail.php?ID=7955;7956.
- McDonald J., McDonald A. Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. Prev Med. 1977; 6(3): 426–446.
- Клинические рекомендации. Мезотелиома плевры, брюшины и других локализаций. Ассоциация онкологов России, 2020. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/mezotelioma_plevry.pdf.
- Popat S., Baas P., Faivre-Finn C. et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33(2): 129–142. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.005.
- Friedberg J.S. Pleura: anatomy, physiology and disorders. In: Surgery: Basic Science and Clinical Evidence / J.F. Norton, R.R. Bollinger, A.E. Chang et al (ed.). New York: Springer-Verlag, 2001. 1243–1264.
- Boylon A.M., Broaddus C.V. Tumors of the pleura. In: Mason R.J., Broaddus V.C., Murray J.F. et al. Textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- Шерперил А., Астул П., Баас П. и др. Клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Пульмонология. 2010; 3: 11–29.
- Legra S.S., Muggia F.M. Pleural mesothelioma: clinical features and therapeutic implications. Ann Intern Med. 1977; 87: 613–621.
- Antman K.N. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. Chest. 1993; 103(4): 373–376.
- Attanoos R.L., Gibbs A.R. Pathology of malignant mesothelioma. Histopathology. 1997; 30(5): 403–418.
- Непомнящая Е.М., Босенко С.П. Злокачественные мезотелиомы плевры. Пульмонология. 2001; 1: 65–68.
- Aisner J., Wiernik P.N. Malignant mesothelioma: current status and future prospects. Chest. 1978; 74: 438–444.

28. Kazan-Allen L. Asbestos and mesothelioma: worldwide trends. *Lung Cancer* 2005; 49(S1): S3–S8.
29. Bourdes V., Boffetta P., Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and metaanalysis. *Eur J Epidemiol.* 2000; 16: 411–417.
30. Maule M.M., Magnuni C., Dalinasso P. et al. Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. *Environ Hlth Perspect.* 2007; 1(15): 1066–1071.
31. Iwaisubo V., Pairon J.C., Boutin C. et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 133–142.
32. Lanphear V.P., Buncher C.R. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med.* 1992; 34: 718–721.
33. Белицкий Г.А. Химический канцерогенез. *Пробл. клин. мед.* 2006; 1(5): 10–15.
34. Baris Y.I. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in central Turkey. An epidemiological and environmental investigations. *Lancet.* 1981; 1: 984–987.
35. Коган Ф.М. Белая книга о белом асбесте (хризолите). Екатеринбург, 1997.
36. Pass H. Malignant pleural mesothelioma: surgical roles and novel therapies. *Clin Lung Cancer.* 2001; 3(2): 102–117.
37. Testa J.R., Carbone M., Hirronen A. et al. A multi-institutional study confirms the presence and expression of Simian Virus 40 in human malignant mesothelioma. *Cancer Res.* 1998; 58: 4505–4509.
38. Кашанский С.В., Кашанская Е.П. Ювенильная мезотелиома плевры в России: обзор 39 опубликованных случаев. Этиология и длительность заболевания. Тезисы докладов XV национального конгресса по болезням органов дыхания, 29 ноября – 2 декабря 2005 г. М., 2005. 69.
39. Roushdy-Hammady I., Seigel J., Emry S. et al. Genetic susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet.* 2001; 357: 444–445.
40. Lidar M., Pras M., Langevitz P. et al. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med.* 2002; 23: 505–511.
41. Suster S., Moran C.A. Tumors of the pleura and mediastinum. *Col Am Pathol*, 2004, VM104.
42. Leard L., Broaddus V.C. Mesothelial cell proliferation and apoptosis. *Respirology.* 2004; 9: 292–299.
43. Butchart E.G., Ashcroft T., Barnsey W.C. et al. Pleuropneumectomy in the treatment of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax.* 1976; 31: 15–19.
44. Sugarbaker D.J., Norberto J.S., Swanson S.J. Surgical staging and work-up of patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 9: 356–360.
45. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R. et al. Prevention, early detection and management of complication after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128(1): 138–146.
46. Van Schil P. Malignant pleural mesothelioma: staging systems. *Lung Cancer.* 2005; 49(S1): 45–48.
47. Романычев Ю.А. О трудностях диагностики ограниченных опухолей плевры. *Вопр. онкол.* 1986; 32(5): 91–94.
48. Brenner J., Sordillo P.P., Magill G.B. et al. Malignant mesothelioma of the pleura. Review of 123 patients. *Cancer (Philad.).* 1982; 49: 2431–2435.
49. Fasola G., Belvedere O., Aita M. et al. Lowdose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestosexposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial – an Alpeadria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist.* 2007; 12: 1215–1224.
50. Murray and Nadel’s textbook of respiratory medicine. 6th ed. Saunders, 2016.
51. Scherpereel A., Lee Y.C. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13: 339–443.
52. Scherpereel A. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med.* 2007; 101: 1265–1276.
53. Scherpereel A. The experts’ conference of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) on malignant pleural mesothelioma (MPM): useful and necessary recommendations. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 11S5–11S6.
54. Knuutila A., Kivisaari L., Kivisaari A. et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol.* 2001; 42(5): 502–507.
55. Eibel R., Tuengerthal S., Schoenberg S.O. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol.* 2003; 15: 131–138.
56. Величко С.А., Самцов Е.Н., Фролова И.Г. и др. Компьютерно-томографическая семиотика мезотелиом плевры. *Акт. вопр. онкол.: материалы международного симпозиума.* СПб., 1996. 102–104.
57. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B. et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics.* 2004; 24(1): 105–119.
58. Metintas M., Ucgun I., Elbek O. et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol.* 2002; 41(1): 1–9.
59. Hierholzer J. et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest.* 2000; 118: 604–609.
60. Schouwink J.H., Kool L.S., Rutgers E.J. et al. The value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 1715–1719.
61. Heelan R.T. et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging *AJR.* *Amer J Roentgenol.* 1999; 172: 1039–1047.

62. Stewart D. et al. Is there a role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Europ J Cardio-thoracic Surg.* 2003; 24: 1019–1024.
63. Francis R.J., Byrne M.J., van der Schaaf A.A. et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semi-automated 3dimensional volumebased analysis of serial 18F FDG PET scans. *J Nucl Med.* 2007; 48: 1449–1458.
64. Flores R.M. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005; 49 (suppl. 1): S27–S32.
65. Knisely B.L., Broderick L.S., Kuhlman J.E. MR imaging of the pleura and chest wall. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000; 8(1): 125–141.
66. Adams R.F., Gray W., Davies R.J. et al. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest.* 2001; 120: 1798–1802.
67. Boutin C., Schlessler M., Frenay C. et al. Malignant pleural mesothelioma. *Europ Respir J.* 1998; 12: 972–981.
68. Bueno R., Reblando J., Glickman J. et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(5): 1774–1776.
69. Шойхет Я.Н., Григорук О.Г., Лазарев А.Ф. и др. Цитологическая диагностика характера патологии плевры. *Респир. мед.* 2007; 1: 75–79.
70. Prakash U.S., Reiman H.M. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusions: analysis of cytologic analysis in 414 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60: 158–164.
71. Porcel J.M., Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest.* 2003; 124(3): 978–983.
72. Нгуен Гиа-Хан, Батроев Ю.К., Батроева Л. Плевральные поражения, подозрительные на эпителиальную мезотелиому при цитологическом исследовании выпота, и вспомогательное диагностическое значение иммуноцитохимии в типировании опухоли. *Нов. клин. цитол. Рос.* 2004; 8(1–2): 5–8.
73. Глузман Д.Ф., Складенко Л.М., Надгорная В.А. и др. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион, 2003. 78–91.
74. Dejmeek A., Brockstedt U., Hjerpe A. Optimization of battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *EPMIS.* 1997; 105: 889–894.
75. Kayser K., Bohm G., Blum S. et al. Glyco- and immunohistochemical refinement of the differential diagnosis between mesothelioma and metastatic carcinoma and survival analysis of patients. *J Pathol.* 2001; 193(2): 175–180.
76. Pedio G., Landolt-Weber U. Cytologic presentation of malignant mesothelioma in pleural effusions. *Exp Cell Biol.* 1988; 56(4): 211–216.
77. Smouse J.H., Cibas E.S., Janne P.A. et al. EGFR mutations are detected comparably in cytologic and surgical pathology specimens of non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2009; 117(1): 67–72.
78. Buttitta F., Felicioni L., Del Grammaastro M. et al. Effective assessment of egfr mutation status in bronchoalveolar lavage and pleural fluids by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(3): 691–698.
79. Садовников А.А., Панченко К.И., Ильин С.Л. Туберкулезный плеврит. *Пробл. туб.* 1998; 6: 65–67.
80. Стародубцев В.С., Громова В.Е., Полушкина Е.Е. и др. Результаты дифференциальной диагностики плевритов. *Пробл. туб.*, 1997, №5, с.33–34.
81. Щенников Э.Л. О дифференциальной диагностике экссудативных плевритов. *Клин. мед.* 1995; 73(4): 61–63.
82. Beasley M.B. Immunohistochemistry of pulmonary and pleural neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 1062–1072.
83. Husain A.N., Colby T., Ordonez N. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(5): 647–667.
84. van Meerbeeck J.P., Boyer M. Consensus report: pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005; 49(suppl. 1): S123–S127.
85. Steele J.P. Prognostic factors for mesothelioma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2005; 19: 1041–1052.
86. Spirtas R., Connelly R.R., Tucker M.A. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int J Cancer.* 1988; 41: 525–530.
87. Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest.* 1998; 113: 723–731.
88. Curran D., Sahnoud T., Therasse P. et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 145–152.
89. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C. et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6881–6889.
90. Bottomley A., Coens C., Efficace F. et al. Symptoms and patient-reported wellbeing: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTCNCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5770–5776.
91. Никишов В.Н. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении опухолей плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Казань, 2002.
92. Swift S., Waller D. Surgery in malignant pleural mesothelioma. *Cardiothoracic Surg.* 2005. Цит. по:

Яблонский П.К., Петров А.С. Злокачественная мезотелиома плевры. *Практ. онкол.* 2006; 7(3): 179–188.

93. Halstead J., Lim E., Venkateswaran R.M. et al. Improved survival with VATS pleurectomy: decortication in advanced malignant mesothelioma. *EJSO*. 2005; 31: 314–320.

94. Waller D.A., Morritt G.N., Forty J. Videoassisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest*. 1995; 107: 1454–1456.

95. Soysal O., Karaoglanoglu N., Demircan S. et al. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997; 11: 210–213.

96. Nakas A., Martin Ucar A.E., Edwards J.G. et al. The role of video assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 83–88.

97. Martin-Ucar A.E., Edwards J.G., Rengajaran A. et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac. Surg*. 2001; 20: 1117–1121.

98. Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E. et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 122: 788–795.

99. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. et al. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1196–1202.

100. Boutin C., Rey F., Viallat J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest*. 1995; 108: 754–758.

101. O'Rourke N., Garcia J.C., Paul J. et al. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol*. 2007; 84: 18–22.

102. Muirhead R., O'Rourke N. Drain site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma: a wasted resource. *Eur Respir J*. 2007; 30: 1021.

103. Chapman E., Berenstein E., Dierguez M. et al. Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD003880.

104. Giaccone G., O'Brien M.E., Byrne M.J. et al. Phase II trial of ZD0473 as secondline therapy in mesothelioma. *Eur J Cancer* 2002; 38(suppl. 8): S19–S24.

105. Harvey V.J., Slevin M.L., Ponder B.A. et al. Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma. Phase II trials of sin-gleagent 5-fluorouracil and adriamycin. *Cancer*. 1984; 54: 961–964.

106. Porta C., Zimatore M., Bonomi L. et al. Raltitrexedoxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer*. 2005; 48: 429–434.

107. Sorensen P.G., Bach F., Bork E. et al. Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69: 1431–1432.

108. Fennell D.A., Steele J.P., Shamash J. et al. Efficacy and safety of first or secondline irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. *Cancer*. 2007; 109: 93–99.

109. Sorensen J.B., Sundstrom S., Perell K. et al. Pemetrexed as secondline treatment in malignant pleural mesothelioma after platinumbased firstline treatment. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 147–152.

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

111. Ramalingam S.S., Belani C.P., Ruel C. et al. Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 97–101.

112. Stebbing J., Powles T., McPherson K. et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63: 94–97.

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

114. Parra H.S., Tixi L., Latteri F. et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II multicenter trial of the Italian Group of Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer*. 2001; 92: 650–656.

115. Harrison L.H. Jr., Schwarzenberger P.O., Byrne P.S. et al. Gene-modified PA1-STK cells home to tumor sites in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 407–411.

116. Maddaus M.A., Luketich J.D. Chest wall, lung, mediastinum and pleura. In: *Schwartz's principles of surgery*. 8th ed. / F.C. Brunicaardi, D.K. Anderson, T.R. Billiar et al. (ed.). McGraw Hill, 2005. 545–610.

117. Kim Y., Leventaki V., Bhajjee F. et al. Extracavitary/solid variant of primary effusion lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2012; 16(6): 441–446.

118. Ascoli V., Lo-Coco F. Body cavity lymphoma. *Curr Opin Pulm Med*. 2002; 8: 317–322.

119. Light R.W. Pleural diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

120. Ammari Z.A., Mollberg N.M., Abdelhady K. et al. Diagnosis and management of primary effusion lymphoma in the immunocompetent and immunocompromised hosts. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61(4): 343–349.

121. Castillo J.J., Shum H., Lahijani M. et al. Prognosis in primary effusion lymphoma is associated with the number of body cavities involved. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(12): 2378–2382.

122. Chen Y.B., Rahemtullah A., Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12(5): 569–576.

123. Androulaki A., Drakos E., Hatzianastassiou D. et al. Pyothorax-associated lymphoma (PAL): a western case with marked angiocentricity and review of the literature. *Histopathology*. 2004; 44(1): 69–76.
124. Ueda T., Andreas C., Itami J. et al. Pyothorax-associated lymphoma: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(1): 76–84.
125. Abe Y., Tamura K., Sakata I. et al. Usefulness of (18)F-FDG positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of pyothorax-associated lymphoma: a report of three cases. *Oncol Lett*. 2010; 1(5): 833–836.
126. Nakatsuka S., Yao M., Hoshida Y. et al. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4255–4260.
127. Aruga T., Itami J., Nakajima K. et al. Treatment for pyothorax-associated lymphoma. *Radiother Oncol*. 2000; 56(1): 59–63.
128. Shide K., Henzan H., Nagafuji K. et al. Dynamics of Epstein-Barr virus load in pyothorax-associated lymphoma. *J Med Virol*. 2003; 70(1): 137–140.
129. Briselli M., Mark E.J., Dickersin G.R. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer*. 1981; 47: 2678–2689.
130. Mezzetti M., Panigalli T., Giudice F.L. et al. Surgical experience of 15 solitary benign fibrous tumors of the pleura. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003; 47(1): 29–33.
131. Robinson L.A., Reilly R.B. Localized pleural mesothelioma. The clinical spectrum. *Chest*. 1994; 106(5): 1611–1615.
132. Rosado-de-Christenson M.L., Abbott G.F., McAdams H.P. et al. Localized fibrous tumors of the pleura. *Radiographics*. 2003; 23: 759–783.
133. Rena O., Filosso P.L., Papalia E. et al. Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 19(2): 185–189.
134. de Perrot M., Fisher S., Brundler M.-A. et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 285–293.
135. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med*. 1999; 341: 757–758.
136. Teale J.D., Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin Endocrinol*. 2004; 60(4): 457–460.
137. Mendelson D.S., Meary E., Buy J.N. et al. Localized fibrous pleural mesothelioma: CT findings. *Clin Imaging*. 1991; 15(2): 105–108.
138. Lee K.S., Im J.G., Choe K.O. et al. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura: pathologic correlation in nine patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 158(5): 983–986.
139. Padovani B., Mouroux J., Raffaelli C. et al. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR study and pathologic correlation. *Eur Radiol*. 1996; 6(4): 425–428.
140. Cortes J., Rodriguez J., Garcia-Velloso M.J. et al. [(18)F]-FDG PET and localized fibrous mesothelioma. *Lung*. 2003; 181(1): 49–54.
141. Takahama M., Kushibe K., Kawaguchi T. et al. Video-assisted thoracoscopic Surgery is a promising treatment for solitary fibrous tumor of the pleura. *Chest*. 2004; 125: 1144–1147.
142. Cardillo G., Facciolo F., Cavazzana A.O. et al. Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1808–1812.
143. Harrison-Phipps K.M., Nichols F.C., Schleck C.D. et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: results of surgical treatment and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138(1): 19–25.
144. Antunes G., Neville E., Duffy J. et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 2003; 58: ii29–ii38.
145. Light R. *Pleural Diseases*, 3rd ed. 1980. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995
146. Stathopoulos GT, Kalomenidis I: Animal models of malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15: 343–352.
147. Chernow B, Sahn SA: Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med*. 1977; 63(5): 695–702.
148. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5255 samples from 3811 patients. *Diagn Cytopathol*. 1987; 3(1): 8–12.
149. Fentiman I.S., Millis R., Sexton S., Hayward J.L. Pleural effusion in breast cancer: a review of 105 cases. *Cancer*. 1981; 47(8): 2087–2092.
150. Alexandrakis M.G., Passam F.H., Kyriakou D.S., Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest*. 2004; 125: 1546–1555.
151. Berkman N., Breuer R., Kramer M.R., Pollack A. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1996; 20: 229–237.
152. Hunter B.D., Dhakal S., Voci S. et al. Pleural effusions in patients with Hodgkin lymphoma: clinical predictors and associations with outcome. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(8): 1822–1826.
153. Broadbudd V.C. Physiology: fluid and solute exchange in normal physiological states. In: *Textbook of pleural diseases / R. Light, Y. Lee (ed.)*. 2nd ed. London: Hodder Arnold Publishers, 2008. 43–48.
154. Pintelon I., Brouns I., De Proost I. et al. Sensory receptors in the visceral pleura. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 36: 541–551.
155. Marel M., Stastny B., Melinova L. et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest*. 1995; 107(6): 1598–1603.
156. Assi Z. et al. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998; 113(5): 1302–1304.
157. Landreneau R.J. et al. The role of thoracoscopy in lungcancer management. *Chest*. 1998; 113(1 Suppl): 6S–12S.
158. Ковалев Д.В. Торакоскопия в современной онкологии. *Вопр. онкол.* 2000; 46(1): 100–103.
159. Zimmer P.W. et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 1997; 112(2): 430–434.

160. Patz E.F. Jr. et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest*. 1998; 113(5): 1305–1311.

161. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2005. 144–159.

162. Light R.W. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2024–2026.

Информация об авторах

Шойхет Яков Нахманович — д. м. н., член-корр. РАН, профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (3852)

68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Цеймах Александр Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (909) 504-45-47; e-mail: alevtsei@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>)

Седов Вячеслав Константинович — к. м. н., зав. отделением торакальной гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»; тел.: (903) 990-03-91; e-mail: doctor.sedov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7355-5442>)