

- Our experience in 51 patients. Acta Otorrinolaringol Esp. Head and Neck. 2009; 60 (1): 19—24.
9. Olsen K.D. Tumors and surgery of the parapharyngeal space. Laryngoscope. 1994; 104(5): 1—28.
10. Khafif A., Segev Y., Kaplan D.M., Gil Z., Fliss D.M. Surgical management of parapharyngeal space tumors: a 10-year review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 132(3): 401—6.
11. Matyakin E.G. Reconstructive surgery for head and neck tumors. M.: Verdana; 2009 (in Russian).
12. Paches A.I. Tumors of head and neck. M.: Meditsina; 2000 (in Russian).
13. Zhi K., Ren W., Zhou H., Wen Y., Zhang Y. Management of parapharyngeal space tumors. J. Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(6): 1239—44.
14. Hughes K.V., Olsen K.D., McCaffrey T.V. Parapharyngeal space neoplasms. Head & Neck. 1995; 17(2): 124—30.
15. Katsantonis G.P., Friedman W.H., Rosenblum B.N. The surgical management of advanced malignancies of the parotid gland. Otolaryngol Head Neck Surg. 1989; 101: 633—40.

Поступила 15.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.25-006.32-04-07-08:312.6

А.Ф. Лазарев^{1,2}, О.Г. Григорук^{1,2}, Л.М. Базулина², П.Н. Музалевский^{1,2}, В.Ю. Кравцов³

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ: ЭТИОЛОГИЯ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ

¹Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», 656049, г. Барнаул; ³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург

Показатель заболеваемости злокачественной мезотелиомой плевры в России составляет 0,2 на 100 тысяч населения у мужчин и 0,1 — у женщин, в Алтайском крае 0,88 и 0,67 соответственно. В последнее время повсеместно отмечен рост заболеваемости в связи с активным использованием асбеста в 70-е годы прошлого столетия. Злокачественная мезотелиома отличается длительным латентным периодом, является крайне агрессивной опухолью. Диагностика мезотелиомы плевры до настоящего времени остаётся проблематичной. Кроме рентгенограммы грудной клетки используется компьютерная томография и УЗИ. Обязательно морфологическое подтверждение опухоли (биопсия и цитологическое исследование выпота, дополненное иммуноцитохимическим). При лечении злокачественной мезотелиомы чаще всего используется химиотерапия с цисплатином и пеметрекседом. Радикальная операция, учитывая чаще диффузный рост мезотелиомы, невозможна. Лучевая терапия применяется как профилактическая на место проведения пункции и после хирургических вмешательств для предотвращения местного рецидива. Больные злокачественной мезотелиомой плевры имеют плохой прогноз со средней продолжительностью жизни от 4 до 12 мес, медиана 7 мес. Только 26,5% пациентов проживают дольше года, 6,8% — более трех лет, максимально 44 мес. Это женщины, имеющие накопление жидкости в левосторонней плевральной полости с эпителиоидной мезотелиомой.

Ключевые слова: злокачественная мезотелиома; иммуноцитохимический и иммуногистохимический метод диагностики; лечение; выживаемость.

PLEURAL MESOTHELIOMA: ETIOLOGY, INCIDENCE, DIAGNOSIS, TREATMENT AND SURVIVAL

A.F. Lazarev^{1,2}, O.G. Grigoruk^{1,2}, L.M. Bazulina², P.N. Muzalevskiy^{1,2}, V.Yu. Kravtsov³

¹Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation; ²Altai Oncological Hospital, 656049, Barnaul, Russian Federation; ³ A.M.Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 194044, St. Petersburg, Russian Federation

The incidence rate of malignant pleural mesothelioma accounts for 0.2 cases per 100,000 population among men and 0.1 cases among women in Russia, and 0.88 and 0.67 cases respectively in Altai Territory. Recently, there has been a growing number of the incidences due to a widespread use of asbestos in the 70th years of the last century. Malignant mesothelioma is distinguished by a prolonged latency period, and constitutes a highly aggressive tumor. By now, the diagnosis of pleural mesothelioma still remains a problem. CT and US-scans are used together with chest X-ray. Morphological confirmation of tumor (biopsy and cytologic examination of exudation complemented by immunocytochemical technique) is obligatory. Treatment of malignant mesothelioma mostly includes chemotherapy with cisplatin and pemetrexed. Radical surgery is more frequently impossible considering a diffusion growth of mesothelioma. Radiotherapy is used as prevention, and applied to a puncture point and post-surgery to prevent local recurrence. The life expectancy of the patients with malignant pleural is poor: from 4 to 12 months with an average of 7 months. Only 26.5% of such patients have life expectancy longer than one year, and 6.8% of such patients live longer than 3 years. Maximum life expectancy of patients with malignant pleural mesothelioma accounts for 44 months. These are women with accumulation of fluid diagnosed in the left-sided pleural space with epithelioid mesothelioma.

Key words: malignant mesothelioma; immunocytochemical and immunohistochemical methods of diagnosis; treatment; survival.

Злокачественные мезотелиомы — это опухоли, возникающие из серозных оболочек, выстилающих внутренние полости тела человека. Образуются они в плевре, брюшине, перикарде, в придатках яичка, в области маточных труб, сальнике, любой серозной оболочке. По данным литературы, злокачественная мезотелиома поражает плевру в 88,8% случаев, брюшину — в 9,6% и перикард — в 0,7% случаев [1—3]. Правостороннее распространение мезотелиомы плевры отмечают чаще 60:40 [4]. Средний возраст больных мезотелиомой плевры около 60 лет, хотя болезнь может возникнуть в любом возрасте. Злокачественные мезотелиомы плевры поражают мужчин чаще, чем женщин, в соотношении 4:1 [5—7].

Заболеваемость мезотелиомой плевры невелика — 0,1—3,4 на 100 000 населения. Заболеваемость и смертность от мезотелиомы плевры особенно резко возросли в промышленно развитых странах в последние годы. В настоящее время 2000—3000 случаев в год диагностируются в США, и 70 000 новых случаев заболевания, по прогнозам, могут возникнуть в течение ближайших 20 лет [8, 9]. В Европе число случаев смерти от мезотелиомы плевры с 5000 в 1998 г., по прогнозам, может увеличиться до 9000 к 2018 г., пик ожидается в период с 2015 по 2020 г. По экспертным оценкам, предполагается увеличение заболевания в течение последующих 30 лет до 250 000 новых случаев [10].

В нашей стране показатель заболеваемости мезотелиомой плевры составляет 0,2 на 100 000 населения у мужчин и 0,1 — у женщин (Санкт-Петербург) [11]. В Алтайском крае наблюдается выраженная тенденция роста заболеваемости мезотелиомой. Если в 90-х годах первично выявленные злокачественные мезотелиомы составляли 10—12 случаев в год, то начиная с 2000 г. их регистрируется более 25. Это главным образом обусловлено улучшением диагностики, однако, на наш взгляд, это может быть связано с реальным увеличением числа пациентов с этой патологией.

Этиология

Основным этиологическим фактором возникновения и развития злокачественных мезотелиом является асбест. Канцерогенная опасность асбеста для человека несомненна, и МАИР включил его в группу веществ с доказанной канцерогенностью для людей (группа I). Асбестовая пыль, содержащая тонкие нити, обычно попадает в легкие и может привести к пневмосклерозу, а также к утолщению плевры и образованию плевральных фиброзных бляшек. Для развития рака легкого или мезотелиомы имеет значение не продолжительность контакта с пылью, а массивность запыления. Между моментом иногда однократного, но массивного запыления и временем развития мезотелиомы может пройти 20—40 лет, изредка заболевание может проявиться в первые 5 лет [12, 13]. Асбест обладает как инициирующим действием, так и промотирующей активностью. Являясь канцерогенным сам по себе, он усиливает канцерогенез легких, индуцированный бенз(а)пиреном. Курящие асбестовые рабочие в 8 раз чаще заболевают раком легкого, чем некурящие, однако этого не отмечено для мезотелиом плевры [14]. Развитие диффузной мезотелиомы,

чаще у мужчин в плевральной полости, связывают от 31 до 80% с воздействием асбеста на человека [15].

Этиология возникновения злокачественной мезотелиомы плевры до сих пор не полностью изучена. К настоящему времени отмечено несколько причинных факторов, в том числе воздействие асбеста или эрионита, облучение, обезьяний вирус 40 (SV40) инфекции, генетическая предрасположенность, также хронические воспалительные процессы и воздействия определенных химических веществ [9, 16]. Асбест широко признается в качестве наиболее важной причины возникновения мезотелиомы плевры в промышленно развитых странах, в то время как связь между SV40 и мезотелиомой плевры оспаривается [17].

Заболеваемость

Для оценки заболеваемости злокачественной мезотелиомой в Алтайском крае был сформирован регистр лиц в количестве 413 больных с впервые выявленными формами данной патологии за 16-летний период, из них 212 (48,67%) мужчин и 201 (51,33%) женщина. Случаев первичных злокачественных мезотелиом плевры — 393 (95,15%), первичных мезотелиом брюшины — 17 (4,11%), первичных мезотелиом перикарда — 3 (0,74%) [18]. Использованы материалы КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», представленные регистром пациентов со злокачественной мезотелиомой и включающие следующую информацию: паспортные данные больных, клинический диагноз, согласно международной классификации МКБ-10 по системе TNM, дату установления диагноза, дату и причину смерти, гистологический диагноз [18]. Учитывали случаи заболевания только морфологически верифицированные, в последнее время с использованием иммуногисто- и иммуноцитохимических исследований. Заболеваемость злокачественной мезотелиомой в Алтайском крае за 16 лет составила 0,77 (0,73—0,81) на 10^5 чел.-лет — показатель, приведенный к мировому стандарту по возрасту на 10^5 населения. Уровень заболеваемости мужчин соответствовал 0,88 (0,81—0,95) на 10^5 чел. лет и достоверно превышал ($p < 0,05$) заболеваемость данной опухолью женщин — 0,67 (0,62—0,72) на 10^5 чел.-лет [18].

Клинические проявления и диагностика злокачественной мезотелиомы плевры

Клинические проявления мезотелиомы, как правило, неспецифические, диагноз часто устанавливается сложно. Нередко установить диагноз больного удается лишь через полгода после обращения больного в лечебное учреждение [19]. Клиническая симптоматика мезотелиомы зависит в основном от их локализации, размеров, доброкачественного или злокачественного характера опухоли. Если размер опухоли небольшой, то течение заболевания бессимптомно. При увеличении опухолевой массы появляется определенная симптоматика. Течение и клиническая картина заболевания несколько различаются у пациентов с выпотом или без него в плевральной полости. В подавляющем большинстве случаев развитие злокачественной мезотелиомы, не осложненной экссудативным плевритом, протекает скрыто и в течение нескольких месяцев эту опухоль обнаружить невозможно. Обращает на себя внимание только повышенная утомляемость и потеря массы тела, позднее появляются боли и одышка. У больных с большим количеством выпота в плевральной полости одышка является доминирующим симптомом, она быстро уменьшается после аспирации экссудата [20]. При утолщении париетальной плевры

Для корреспонденции: Григорук Ольга Григорьевна — канд. биол. наук, зав. отд-нием клинической лабораторной диагностики; 656049, г. Барнаул, ул. Никитина, 77, КГБУЗ АКОД; e-mail: cytolakod@rambler.ru

на стороне поражения уменьшается объем дыхательной поверхности. Пока опухоль остается в пределах грудной полости, боли пациентов обычно не беспокоят. Они появляются при инфильтрации опухоли в межреберные промежутки и ребра, носят тупой постоянный характер.

Как правило, обследование больного с подозрением на злокачественную мезотелиому плевры начинается с выполнения рентгенограммы грудной клетки, стандартного рентгенологического исследования в двух проекциях. Предположительный диагноз может быть поставлен на основе таких классических рентгенологических находок, как значительный плевральный экссудат, утолщение плевры с характерным нодулярным ростом и односторонним уменьшением объема плевральной полости. Комплексно может использоваться компьютерная томография, а также в качестве дополнительного метода для уточнения характера патологического новообразования, его распространения на окружающие структуры и оценки его васкуляризации — комплексное ультразвуковое исследование.

В плевральной жидкости возможно уменьшение содержания глюкозы, наиболее ценным диагностическим показателем для злокачественной мезотелиомы является высокое содержание гиалуроновой кислоты (от 0,2 до 0,8 мг/л). Гиалуроновая кислота делает жидкость желеобразной. Однако этот признак характерен не только для злокачественных мезотелиом, он может наблюдаться в отдельных случаях и при воспалительных процессах, а также при выпоте метастатической природы. В некоторых работах приводятся данные использования для диагностики злокачественной мезотелиомы маркеров в сыворотке плеврита, а также анализа идентификации генов, кодирующих новые и существующие растворимые маркеры, для которых выражения проверяются в режиме реального времени ПЦР [21—23].

Диагноз злокачественной мезотелиомы следует иметь в виду во всех случаях экссудативного плеврального выпота, в особенности у больных среднего и преклонного возраста, у которых наблюдаются постоянные боли в грудной клетке, затрудненное дыхание, особенно при указании в анамнезе на контакт с асбестом [24]. Во избежание ошибок, диагноз должен быть установлен морфологически с помощью биопсии и цитологического исследования клеточного состава с применением иммуногистохимических (ИГХ) и иммуноцитохимических методик. Цитологическое исследование плевральной жидкости является обязательным. В большинстве источников литературы указывается низкая диагностическая ценность использования только светооптической цитологии 3—65% [25, 26]. С применением иммуноцитохимических методик диагностическая точность составляет 95,2 [27]. Чувствительность чрескожной биопсии составляет от 7 до 47% со 100% специфичностью [28]. Использование биопсии под контролем УЗИ и КТ повышает чувствительность от 77 до 87% со 100% специфичностью [29]. С использованием видеоторакоскопии диагноз мезотелиомы возможно установить в 95—98% случаев со 100%, чувствительностью [30]. Диагноз должен быть установлен при тесном сотрудничестве торакального хирурга и морфолога [31]. В современной гистологической классификации (WHO, 2004-Lyon) дифференцируют: диффузную злокачественную мезотелиому и ее виды — эпителиоидную (9052/3), саркоматоидную и десмопластическую (9051/3), бифазную (сочетание признаков эпителиоидной и саркоматоидной) (9053/3) и локализованную (узловую) (9051/2). По нашим данным, чаще всего отмечается эпителиоидный

тип мезотелиомы (88,6%). Иммуногистохимические и иммуноцитохимические исследования обязательны, при использовании только световой микроскопии существует большая вероятность ошибочных диагнозов [27, 30, 32]. Одного специфического маркера для диагностики мезотелиомы не существует, рекомендуется использование различных комбинаций маркеров [27, 31]. Увеличение диагностической точности (правильный диагноз) устраняет бесплодный поиск другой найденной первичной опухоли — поиск, который является часто затруднительным.

При диагностике эпителиоидной мезотелиомы нами признана наиболее информативной панель, состоящая из мезотелиальных и эпителиальных маркеров, а также маркеров для исключения ошибочного типирования клеток макрофагального ряда. Наиболее значимы позитивные реакции на калретинин, мезотелин, тромбомодулин, WT1, CK5/CK6, при негативных реакциях на эпителиальный антиген, TTF-1, CEA, CD15 и Claudin 4. При саркоматоидной мезотелиоме важны исследования на кератины широкого спектра (С MNF 116, С AE1/AE3) для проведения дифференциального диагноза с веретеноклеточной опухолью мезенхимального происхождения [27, 31]. Бифазная и саркоматоидная мезотелиома определяется при ИГХ-исследовании, а цитологическим методом диагностируется реже (6,2 и 1,2%), вероятно, в связи с плохим смыванием опухолевых клеток в плевральную полость.

Лечение

Главное при лечении мезотелиомы продлить жизнь пациента и улучшить качество его жизни. Лечить больных с мезотелиомой необходимо при сотрудничестве онкологов, радиологов, хирургов. Часто оказывается только паллиативная помощь: при плохом общем состоянии больного, двухфазной или саркоматоидной мезотелиоме, наличии отдаленных метастазов. Паллиативная химиотерапия может быть показана пациентам с быстрой опухолевой прогрессией. Для паллиативного лечения при наличии выпота обычно используется тальк.

Пациентов в возрасте до 70 лет без сопутствующих заболеваний с эпителиоидным вариантом злокачественной мезотелиомы лечат, используя все возможные варианты лечения. При оперативном удалении опухоли, учитывая чаще диффузный рост мезотелиомы, обычно не удается полностью удалить новообразование, поэтому обычно назначается адъювантная химиотерапия [33]. По данным литературы, медиана выживаемости после плеврэктомии увеличивается от 10 до 17 мес, но долгосрочного выживания не отмечено [34]. Большинство торакальных хирургов соглашаются с тем, что фактически для всех больных радикальная операция невозможна, так как при любых видах вмешательства остаются резидуальные опухолевые клетки, поэтому требуется дополнительная химиотерапия, лучевая терапия или их сочетание [35]. Двухлетняя выживаемость после плеврэктомии — 11—45% [35]. Экстраплевральную плевропневмонэктомию используют крайне редко в связи с тем, что осложнения после операции достигают 50% и не отмечено особых преимуществ выживаемости больных [33].

Чаще всего используется химиотерапия с цисплатином и пеметрекседом. Используют ее после новаторской публикации 1999 г. и многочисленных последующих исследований [36—38], объективный эффект удается получить у 30—40% пациентов [35]. В настоящее время имеется несколько активных препаратов (пеметрексед, гемцитабин, цисплатин, доксорубин,

митомидин С, иринотекан, винорелбин, ралтитрек-сид), которые в монотерапии и в комбинациях показали свою активность при этом заболевании [35]. Схема пеметрексед + цисплатин в настоящее время стала стандартом 1-й линии лечения больных злокачественной мезотелиомой [35]. Рандомизированные клинические исследования при злокачественной мезотелиоме организовать трудно в связи с небольшим количеством больных. Рандомизированные исследования в качестве химиотерапии второй линии до настоящего времени не проведены, хотя имеющиеся данные на сегодняшний день позволяют предположить, что вторая линия лечения может существенно продлить выживаемость пациентов [39, 40]. Только пациенты со статусом по шкале Карнофского выше 60% являются кандидатами для химиотерапии [40].

Лучевая терапия применяется как профилактическая на место проведения пункции и после хирургических вмешательств для предотвращения местного рецидива. Радикальная лучевая терапия в настоящее время невозможна в связи с высоким побочным эффектом [41].

Выживаемость

По данным А. De Rienzo и соавт. [42], медиана выживаемости больных мезотелиомой плевры составляет 9—12 мес. D. Sugarbaker и соавт. [43] отметили, что среди 636 пациентов, которые подверглись экстроплевральной пневмонэктомии, 117 (18%) больных пережили 3 года после операции. Медиана выживаемости 117 пациентов составила 59 мес. Негативными клиничко-прогностическими факторами выживания являются общее состояние организма человека, мужской пол, низкой уровень гемоглобина [44]. Все методы лечения - хирургический, лучевой и химиотерапия, используемые в качестве методов лечения мезотелиомы плевры, как правило, малоэффективны [45]. Для большинства пациентов с мезотелиомой плевры, системная химиотерапия является единственным способом лечения, так как часто операция невозможна в связи с возрастом пациентов, другими сопутствующими заболеваниями или метастазированием.

Медиана выживаемости изучаемых нами больных составила 7,0 мес с момента установления диагноза, максимальная длительность жизни была 44 мес. Только 26,5% пациентов прожили дольше года. Среди больных, проживших более трех лет, 6,8% пациентов — это женщины в возрасте до 75 лет, имеющие накопление жидкости в левосторонней плевральной полости с эпителиоидной мезотелиомой. Данным пациенткам проведена пневмонэктомия в сочетании с комплексной терапией.

ЛИТЕРАТУРА:

- Kristmann M., Muller K.M. Malignes mesotheliom der pleura, des pericardis und des peritoneums: Teil 1: Aetiologia, pathogenese, pathologie. Chirurg. 2000; 71(8): 877-86.
- Baker P.M., Clement P.B., Young R.N. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. Am. J. Clin. Pathol. 2005; 123: 724-37.
- Delgermaa V., Takahashi K., Park E. et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organisation between 1994 and 2008. Bull. World Hlth Org. 2011; 89: 716-24.
- Davidson B., Reich R., Lazarovici P. et al. Expression of the nerve growth factor receptors TrkA and p75 in malignant mesothelioma. Lung Cancer. 2004; 44: 159-65.
- Britton M. The epidemiology of mesothelioma. Semin. Oncol. 2002; 29: 18-25.
- Parker C., Neville E. Lung cancer management of malignant mesothelioma. Thorax. 2003; 58 (4): 809 — 13.
- Pass H.I., Carbone M., Chahinian A.P. Malignant mesothelioma. In: Cancer medicine. 7th ed. Hamilton: BC Decker Inc.; 2006; 1225—36.
- Hughes R.S. Malignant pleural mesothelioma. Am. J. Med. Sci. 2005; 329: 29-44.
- Yang H., Testa J.R., Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. Curr. Treat. Options Oncol. 2008; 9: 147-57.
- Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (15): 1591—03.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Под ред. академика РАН и РАМН М.И. Давыдова и д-ра биол. наук Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2009; 20 (3): Приложение.
- Бычков М.Б., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения. Современная онкология. 2005; 7 (3): 142-4.
- Craighead J. Epidemiology of mesothelioma and historical background. Recent Results Cancer Res. 2011; 189: 13-25.
- Зарудзе Д.Г. Эпидемиология рака. В кн.: Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований. Лекционный курс в рамках подпрограммы «О мерах по развитию онкологической помощи населению Российской Федерации». М.: 2005; 23-49.
- Britton M. The epidemiology of mesothelioma. Semin. Oncol. 2002; 29: 18-25.
- Davidson B. Malignant effusions. From diagnosis to biology. Diagn. Cytopathol. 2004; 31: 246—54.
- Lo 'pez-Ri'os F., Illei P.B., Rusch V., Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. Lancet. 2004; 364: 1157-66.
- Музалевский П.Н. Особенности распространения мезотелиомы с учетом экзогенных факторов на модели Алтайского края: Дис. Барнаул; 2006.
- Chambell N., Kindler H. Update on malignant pleural mesothelioma. Semin Respir Crit Care Med. 2011; 32: 102-10.
- Scherpereel A., Astoul P., Baas P. et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleura mesothelioma. Eur. Respir. J. 2010; 35: 479-95.
- Davies H.E., Sadler R.S., Bielsa S. et al. Clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180 (5): 437—44.
- Gueugnon F., Leclercq S., Blanquart C. et al. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Am. J. Pathol. 2011; 178(3): 1033—42.
- Van der Bij S., Schaake E., Koffijberg H. et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review. Br. J. Cancer. 2011; 104(8): 1325—33.
- Gill R. Imaging of mesothelioma. Recent Results Cancer Res. 2011; 189: 27-55.
- Hasegawa S., Kondo N., Matsumoto S. et al. Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma: a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. Int. J. Clin. Oncol. 2012; 17(1): 33—9.
- Pinelli V., Laroumagne S., Sakr L. et al. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. J. Thorac. Oncol. 2012; 7(3): 595—8.
- Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Богатырёв В.Н. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов. Барнаул: ОАО «ИПП «Алтай», 2012: 54—90.
- Attanous R., Gibbs A. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. Histopathology. 2006; 53: 340-4.
- Hopper C., Lee Y., Maskell N. Investigation of a unilateral pleural

- effusion in adults. British Thoracic Society pleural disease guideline. *Thorax*. 2010; 65: 4–17.
30. Husain A., Colby T., Ordonez N. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136: 1–21.
 31. Sun Y., Wu G.P., Fang C.Q., Liu S.L. Diagnostic utility of MOC-31, HBME-1 and MOC-31 mRNA in distinguishing between carcinoma cells and reactive mesothelial cells in pleural effusions. *Acta Cytol.* 2009; 53(6): 619–24.
 32. Tischoff I., Neid M., Neumann V., Tannapfel A. Pathological diagnosis and differential diagnosis of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 189: 57–77.
 33. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 189: 97–125.
 34. Soysal O., Karaoglanoglu N., Demiracan S. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma. Results of surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997; 11: 210–13.
 35. Бычков М.Б., Карпенко Т.Д. Мезотелиома плевры (диагностика, лечение). Сибирский онкологический журнал. 2013; Приложение 2: Материалы Российской научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого» г. Томск: 17–8.
 36. Thödtmann R., Depenbrock H., Dumez H. et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3009–16.
 37. Vogelzang N., Rusthoven 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: 2636–44.
 38. Grosso F., Scagliotti G. Systematic treatment of malignant pleural mesothelioma. *Fut. Oncol.* 2012; 8: 293–305.
 39. Manegold C., Symanowski J., Gatzemeier U. et al. Second line (post study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial pemetrexed plus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 923–7.
 40. Neumann V., Löseke S., Nowak D. et al. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(18): 319–26.
 41. Dhalluin X., Scherpereel A. Chemotherapy and Radiotherapy for mesothelioma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 189: 127–47.
 42. De Rienzo A., Dong L., Yeap B.Y. et al. Fine-needle aspiration biopsies for gene expression ratio-based diagnostic and prognostic tests in malignant pleural mesothelioma. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(2): 310–16.
 43. Sugarbaker D.J., Wolf A.S., Chirieac L.R. et al. Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 2: 38–41.
 44. Roe O.D., Creaney J., Lundgren S. et al. Mesothelin-related predictive and prognostic factors in malignant mesothelioma: a nested case-control study. *Lung Cancer.* 2008; 61(2): 235–43.
 45. Schipper P.H., Nichols F.C., Thomse K.M. et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 257–64.
 - growth factor receptors TrkA and p75 in malignant mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004; 44: 159–65.
 5. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 18–25.
 6. Parker C., Neville E. Lung cancer management of malignant mesothelioma. *Thorax.* 2003; 58 (4): 809–13.
 7. Pass H.I., Carbone M., Chahinian A.P. Malignant mesothelioma. In: *Cancer medicine*, 7th edn. — Hamilton: BC Decker Inc. 2006; 1225–36.
 8. Hughes R.S. Malignant pleural mesothelioma. *Am. J. Med. Sci.* 2005; 329: 29–44.
 9. Yang H., Testa J.R., Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2008; 9: 147–57.
 10. Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (15): 1591–03.
 11. Cancer statistics in Russia and CIS in 2007. Edited by M. I. Davydov, Academician of RAS and RAMS, and E.M. Axel, D Sc. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer research center RAMS. 2009; 20(3): Suppl-54 (in Russian).
 12. Bychkov M.B., Bolshakova S.A., Bychkov Yu. M. Pleural mesothelioma; modern treatment tactics. *Current oncology.* 2005; 7 (3): 142–4 (in Russian).
 13. Craighead J. Epidemiology of mesothelioma and historical background. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 189: 13–25.
 14. Zaridze D.G. Cancer epidemiology. In: *Profilactics, early diagnostics and treatment of malignant neoplasms.* M., 2005; 23–49 (in Russian).
 15. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 18–25.
 16. Davidson B. Malignant effusions. From diagnosis to biology. *Diagn. Cytopathol.* 2004; 31: 246–54.
 17. Lo'pez-Ri'os F., Illei P.B., Rusch V., Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet.* 2004; 364: 1157–66.
 18. Muzalevskiy P.N. The particularity of mesothelioma spread considering exogenic factors of Altai Territory. Author. Dis. Candidate med. Science. Barnaul. 2006 (in Russian).
 19. Champbell N., Kindler H. Update on malignant pleural mesothelioma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32: 102–10.
 20. Scherpereel A., Astoul P., Baas P. et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleura mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010; 35: 479–95.
 21. Davies H.E., Sadler R.S., Bielsa S. et al. Clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 437–44.
 22. Gueugnon F., Leclercq S., Blanquart C. et al. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am. J. Pathol.* 2011; 178(3): 1033–42.
 23. Van der Bij S., Schaake E., Koffijberg H. et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review. *Br. J. Cancer.* 2011; 104(8): 1325–33.
 24. Gill R. Imaging of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 189: 27–55.
 25. Hasegawa S., Kondo N., Matsumoto S. et al. Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma: a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. *Int. J. Clin. Oncol.* 2012; 17(1): 33–9.
 26. Pinelli V., Laroumagne S., Sakr L. et al. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7(3): 595–8.
 27. Grigoruk O.G., Lasarev A.F., Bogatyrev V.N. Differential cytological diagnostics pleurites. Barnaul: «Altai», 2012: 54–90 (in Russian).
 28. Attanous R., Gibbs A. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology.* 2006; 53: 340–4.

REFERENCES

1. Kristmann M., Muller K.M. Malignes mesotheliom der pleura, des pericards und des peritoneums: Teil 1: Aetiologia, pathogenese, pathologie. *Chirurg.* 2000; 71(8): 877–86.
2. Baker P.M., Clement P.B., Young R.N. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123: 724–37.
3. Delgermaa V., Takahashi K., Park E. et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organisation between 1994 and 2008. *Bull. World Hlth Org.* 2011; 89: 716–24.
4. Davidson B., Reich R., Lazarovici P. et al. Expression of the nerve

29. Hopper C., Lee Y., Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults. British Thoracic Society pleural disease guideline. Thorax. 2010; 65: 4–17.
30. Husain A., Colby T., Ordonez N. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012; 136: 1–21.
31. Sun Y., Wu G.P., Fang C.Q., Liu S.L. Diagnostic utility of MOC-31, HBME-1 and MOC-31 mRNA in distinguishing between carcinoma cells and reactive mesothelial cells in pleural effusions. Acta Cytol. 2009; 53(6): 619–24.
32. Tischoff I., Neid M., Neumann V., Tannapfel A. Pathological diagnosis and differential diagnosis of mesothelioma. Recent Results Cancer Res. 2011; 189: 57–77.
33. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. Recent Results Cancer Res. 2011; 189: 97–125.
34. Soysal O., Karaoglanoglu N., Demiracan S. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma. Results of surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1997; 11: 210–13.
35. Bychkov M.B., Karpenko T.D. Pleural mesothelioma. (Diagnosis and treatment). Siberian Journal of Oncology. 2013 (Suppl. 2): 17–8 (in Russian).
36. Thödtmann R., Depenbrock H., Dumez H. et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 3009–16.
37. Vogelzang N., Rusthoven 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: 2636–44.
38. Grosso F., Scagliotti G. Systematic treatment of malignant pleural mesothelioma. Fut. Oncol. 2012; 8: 293–305.
39. Manegold C., Symanowski J., Gatzemeier U. et al. Second line (post study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial pemetrexed plus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. Ann. Oncol. 2005; 16: 923–7.
40. Neumann V., Löseke S., Nowak D. et al. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health Dtsch Arztebl Int. 2013; 110(18): 319–26.
41. Dhalluin X., Scherpereel A. Chemotherapy and Radiotherapy for mesothelioma. Recent Results Cancer Res. 2011; 189: 127–47.
42. De Rienzo A., Dong L., Yeap B.Y. et al. Fine-needle aspiration biopsies for gene expression ratio-based diagnostic and prognostic tests in malignant pleural mesothelioma. Clin. Cancer Res. 2011; 17(2): 310–16.
43. Sugarbaker D.J., Wolf A.S., Chirieac L.R. et al. Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011; 2: 38–41.
44. Roe O.D., Creaney J., Lundgren S. et al. Mesothelin-related predictive and prognostic factors in malignant mesothelioma: a nested case-control study. Lung Cancer. 2008; 61(2): 235–43.
45. Schipper P.H., Nichols F.C., Thomse K.M. et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. Ann. Thorac. Surg. 2008; 85: 257–64.

Поступила 27.08.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.327.3-006.04-08

Г.М. Манихас^{1, 2}, Т.В. Остринская¹, Н.Б. Нураев¹, А.М. Жуманкулов²

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РОТОГЛОТКИ

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 197022, г. Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург

В статье производится сравнение различных последовательностей комбинаций комплексного лечения местно-распространенного рака ротоглотки с хирургическим компонентом до и после лучевого лечения. Сравниваются ближайшие и отдаленные результаты лечения больных орофарингеальным раком по схемам: химиотерапия + лучевая терапия + операция (ХТ + ЛТ + операция) и химиотерапия + операция + лучевая терапия (ХТ + операция + ЛТ). Применение комплексного лечения с хирургическим компонентом на первом этапе до облучения (ХТ + операция + ЛТ) позволило в 2 раза сократить количество послеоперационных осложнений и значительно уменьшить сроки нахождения пациента в стационаре и длительность зондового и трахеостомного периодов в сравнении со схемой ХТ + ЛТ + операция.

Ключевые слова: местно-распространенный орофарингеальный рак; комплексное лечение; хирургическое лечение; сравнительный анализ вариантов комбинированного лечения.

COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OROPHARYNGEAL CANCER

G.M. Manikhas^{1, 2}, T.V. Ostrinskaya¹, N.B. Nuraev¹, A.M. Zhumankulov²

¹City Clinical Oncology Dispensary, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation; ²Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

This article compares different complex treatments combinations of locally advanced oropharyngeal cancer with the surgical component before and after radiation treatment. The authors compare the short-and long-term outcomes for patients with oropharyngeal cancer regimens: chemotherapy+ radiation therapy + surgery (CT+RT+S) and chemotherapy + surgery +radiation therapy (CT+ S +RT). The application of combined treatments with a surgical component of the first phase prior to radiation therapy (CT+ S +RT) has reduced the number of postoperative complications by 2 times and significantly reduce the time of the patient in the hospital and the length of tube feeding and the period of tracheostomy use in comparison with the scheme (CT+RT+S).

Key words: locally advanced oropharyngeal cancer; complex treatment; surgical treatment; a comparative analysis of options for the combined treatment.