

Приложение
к приказу №_180
от «23» _ июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ
И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии

М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ
И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ»

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ»	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ»	54
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ»	73
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ»	90

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ,
БРЮШИНЫ И ДРУГИХ
ЛОКАЛИЗАЦИЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С45 – Мезотелиома плевры, брюшины и других локализаций, разработана с целью формирование единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики опухолей средостения в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии опухолей средостения, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

- Код (ы) МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C45.0	Мезотелиома плевры
C45.1	Мезотелиома брюшины
C45.2	Мезотелиома перикарда
C45.7	Мезотелиома других локализаций
C45.9	Мезотелиома неуточненная
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1184	
МКБ-11	
Код	Название
2C26	Злокачественные новообразования плевры
2C26.0	Мезотелиома плевры
2C26.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования плевры
2C26.Z	Злокачественные новообразования плевры неуточненные
2C51.2	Мезотелиомы брюшины
2C51.20	Мезотелиома брыжейки толстой кишки
2C51.21	Мезотелиома брыжейки
2C51.2Y	Мезотелиома брюшины уточненной локализации
2C51.2Z	Мезотелиома брюшины, неуточненной локализации
2C53.1	Мезотелиома забрюшинного пространства, брюшины или сальника, выходящая за пределы одной и более локализаций

XH54S8	Фиброзная мезотелиома, злокачественная
XH0XV0	Мезотелиома, злокачественная
XH1DX8	Мезотелиома, бифазная, злокачественная
XH0VP5	Эпителиоидная мезотелиома, злокачественная
XH85T6	Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома плевры
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#240969828	

- Дата разработки и пересмотра протокола:

2025/2028 год.

- Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- Члены междисциплинарной рабочей группы

1. Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Юсупбеков Аброрбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., профессор, руководитель отделения патоморфологии РСНПМЦОиР;
6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионального хосписа города Самарканда;
8. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии;
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;

10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;

11. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Юсупбеков Аброрбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;

2. Расулов Абдугаффар Элманович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;

3. Хайрутдинов Рафик Вахидович – д.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;

4. Мадийёров Бахтиёр Ташпулатович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;

5. Усманов Бегзод Байматович – д.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;

6. Джуманазаров Темирбек Матчанович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;

7. Жураев Элёр Эргашбаевич – к.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;

8. Туйчиев Отабек Дилшод угли – докторант отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР.

- Рецензенты:

Из республики:

Гофур-Охунов Мирза-Али Алиярович – д.м.н., профессор, Заведующий кафедрой “Онкологии с курсом УЗД” центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабод, Индия;

- **Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы:** заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.

- **Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5** Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежья:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ	–	Аланинтрансаминаза
АСТ	–	Аспартаттрансаминаза
АФП	–	Альфа-фетопротеин
в/в	–	Внутривенно
в/м	–	Внутримышечно
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения

ВБП	–	Выживаемость без прогрессирования
ГР	–	Грей
ГКСФ	–	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ЕД	–	Единицы
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ЗНО	–	Злокачественное новообразование
ИГХ	–	Иммуно-гистохимическое исследование
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
КТ	–	Компьютерная томография
ЛТ	–	Лучевая терапия
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛФК	–	Лечебная физкультура
МРТ	–	Магнитно резонансная томография
МП	–	Мезотелиома плевры
МБ	–	Мезотелиома брюшины
ПХТ	–	Полихимиотерапия
ПЭТ	–	Позитронно-эмиссионная томография
РОД	–	Разовая очаговая доза
СОД	–	Сумарно очаговая доза
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
ССС	–	Сердечно сосудистая система
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭхоКГ	–	Эхокардиография
ЭПП	–	Экстраплевральная пневмонэктомия
AJCC	–	American Joint Committee on Cancer
AUC	–	Площадь под фармакокинетической прямой для расчета дозы карбоплатина
MSI-H	–	Microsatellite Instability - High
ECOG	–	Восточная объединенная группа онкологов

PD-L1	–	Лиганд 1 типа к мембранному белку запрограммированной клеточной смерти
Per os	–	Перорально
TNM	–	(англ. Tumor, Nodus и Metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей
IMRT	–	Intensity-modulated radiotherapy
VMAT	–	Volumetric modulated arc therapy
RECIST	–	Response evaluation criteria in solid tumors
1D RT	–	1-мерная лучевая терапия
2D RT	–	2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия
3D CRT	–	3-х мерная конформная лучевая терапия
IMRT	–	Интенсивно-модулированная лучевая терапия
IGRT	–	Лучевая терапия, управляемая по изображениям
4D RT	–	Лучевая терапия, синхронизированная с дыханием
ART	–	Адаптивная лучевая терапия
SRS	–	Стереотаксическая радиохирургия
SRT	–	Стереотаксическая радиотерапия
SBRT	–	Стереотаксическая радиотерапия туловища
IORT	–	Интраоперационная лучевая терапия
PRT	–	Протонная лучевая терапия
CBCT	–	Конусно-лучевая компьютерная томография
ЛУЭ	–	Линейный ускоритель электронов multilevel cell
EPID	–	Electronic Portal Imaging Device
ЛУЭ OBI	–	линейный ускоритель электронов On-Board Imager
AUC	–	Area Under Curve
UICC	–	Международный союз борьбы с раком
*	–	Препарат не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан
**	–	Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
#	–	Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и

дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label – офф-лейбл)

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Торакальные онкологи;
- Абдоминальные онкологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Химиотерапевты
- Радиотерапевты,
- Врачи общей практики;
- Пульмонологи;
- Фтизиатры;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Таблица 1 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся

	независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Недостаточные доказательства эффективности или польза не перевешивает риск или существуют недостатки (нежелательные явления, высокая стоимость), вмешательство может быть рассмотрено
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 – Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	<i>Сильная рекомендация:</i> все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	<i>Условная рекомендация:</i> не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
С	<i>Слабая рекомендация:</i> отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

2. Основная часть

- Введение

Мезотелиома – эпителиальная злокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма и характеризующаяся поражением париетальной, висцеральной плевры, брюшины, перикарда и оболочек яичка.

- **Общая характеристика нозологии** (ссылка на использованный источник: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=18&types=0)

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 30 633 случаев мезотелиома плевры и 25 371 человек умерли от этого вида рака.

Чаще встречается поражение плевры (80–90%), на втором месте — поражение брюшины (15–20%), а мезотелиома перикарда и оболочек яичка составляет не более 1% [1]. В этиологии мезотелиомы плевры (далее – МП) основную роль играет контакт с асбестом. Риск развития МП в 300 раз чаще лиц, контактирующих с асбестом. Латентный период между первым контактом с асбестом и возникновением опухоли обычно составляет 30–40 лет. Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 60–70 лет [2]. Также в литературе имеются указания на вирусную природу болезни (вирус SV-40), влияние ионизирующего излучения (описаны случаи развития мезотелиомы плевры через 20–30 лет после лучевой терапии лимфогранулематоза) и генетическую предрасположенность [3]. Для мезотелиомы других локализаций таких причинно-следственных связей не доказано.

Частота встречаемости заболевания мезотелиомой среди населения в разных регионах мира весьма неоднородна. Частота выявления мезотелиомы в США и Канаде отлична от Австралии, Франции и Великобритании, где количество заболевших значительно выше и продолжает увеличиваться [4]. Например, в Австралии в 2000 г. было выявлено 60 случаев на миллион у мужчин и 11 случаев на миллион у женщин. В Европе частота возникновения МП составляет 18–20 случаев на миллион в год с большой территориальной вариацией. В Японии – 7 : 1 000 000 жителей в год. Пик заболеваемости ожидается в 2020–2025 гг. Мужчины болеют значительно чаще, соотношение полов составляет 6 : 1. В Российской Федерации вопросу эпидемиологии мезотелиом не уделяется должного внимания. Статистических данных по заболеваемости и смертности нет [5].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год заболеваемость

злокачественной мезотелиомой на 100 тыс население составляет 0,2. В 2023 году впервые выявлены всего 56 больных злокачественной мезотелиомой. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 14,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом злокачественная мезотелиома, подтвержденным морфологически составляет 87,5%. 19,6% случаев выявлен в I-II стадиях заболевания, 39,3% - в III стадии и 21,4% - на IV стадии. В начале 2024 года с злокачественной мезотелиомой под диспансерным наблюдением состояли 280 больные и болезненность составлял 0,8 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при злокачественной мезотелиомы в республике составляет 28,6% и 1-годовая летальность – 25,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от злокачественной мезотелиомы умерло 32 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 0,1.

- Клиническая классификация

Гистологическая классификация мезотелиомы (МКБ-0)

(https://www.niioncologii.ru/sites/default/files/files/mkb-o-3_okonchatelnyj_variant-interaktivnaya_versiya.pdf)

Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3-е изд., 1-й пересмотр. Сост.: Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан. Пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова. СПб.: Вопросы онкологии, 2017. 352 с.

9050/0	Мезотелиома, доброкачественная;
9050/3	Мезотелиома, злокачественная;
9051/0	Фиброзная мезотелиома, доброкачественная
9051/3	Фиброзная мезотелиома, злокачественная;
	Фиброзная мезотелиома, БДУ
	Десмопластическая мезотелиома
	Саркомоподобная мезотелиома
	Веретеночклеточная мезотелиома
9052/0	Эпителиоидная мезотелиома, доброкачественная;
	Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома,
	Доброкачественная мезотелиальная папиллома
9052/3	Эпителиоидная мезотелиома, злокачественная;
9053/3	Мезотелиома, бифазная, злокачественная;
9054/0	Аденоматоидная опухоль, без дополнительного уточнения;

9055/0	Поликистозная мезотелиома, доброкачественная; (C48._)
9055/1	Кистозная мезотелиома, без дополнительного уточнения (C48).

Стадирование мезотелиомы плевры по TNM

Для определения стадии заболевания используется классификация, предложенная Международной группой по изучению мезотелиомы (IMIG) (AJCC, 8-е изд. – 2017 г.). Стадирование по TNM применимо только к мезотелиоме плевры (табл. 4). Несмотря на то, что выпот в плевральной полости при МП встречается у 40–70 % пациентов, при стадировании наличие плеврита не учитывается [6].

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 плевры, либо медиастанальной плевры, либо диафрагмальной плевры;
T2	– опухоль прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: – 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: – инвазия во внутригрудную фасцию; – инвазия в жировую ткань средостения; – единичный опухолевый узел, прорастающий в мягкие ткани грудной клетки – поражение перикарда, но без прорастания на всю толщ.
T4	– местно-распространенный, но технически нерезектабельный процесс. Опухоль прорастает все поверхности париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: – 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;

	<ul style="list-style-type: none"> – 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.
Регионарные лимфатические узлы:	
Nx	– региональные лимфатические узлы не могут быть оценены;
N0	– нет метастазов в региональных лимфатических узлах;
N1	– метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения, 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.
Отдаленные метастазы:	
M0	– нет отдаленных метастазов;
M1	– есть отдаленные метастазы (печень, паренхима легких, кости, головной мозг).

Для мезотелиомы брюшины регионарными лимфатическими узлами являются забрюшинные лимфатические узлы. Для мезотелиомы оболочек яичка регионарными лимфатическими узлами являются паховые и подвздошные лимфатические узлы.

Таблица 4. Группировка мезотелиомы плевры по стадиям

Стадия	T	N	M
Ia	1	0	0
Ib	2–3	0	0
II	1–2	1	0
IIIА	3	1	0
IIIВ	1–3	2	0

	4	Любая	0
IV	Любая	Любая	1

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M) применяют дополнительную градацию:

PUL – легкое	PER – брюшная полость
MAR – костный мозг	BRA – головной мозг
OSS – кости	SKI – кожа
PLE – плевра	LYM – лимфатические узлы
ADP – почки	SADP – надпочечники
HEP – печень	OTH – другие

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставится «с», а при патогистологической классификации – «р». Требования к определению категории pT, pN ,pM аналогичны таковым для категории cT, cN, cM.

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

Диагностические критерии постановки диагноза: Диагностические критерии – патогномоничных симптомов нет. Скрининговых программ для выявления мезотелиомы не существует. Диагностика мезотелиомы плевры сложная, особенно в плане дифференциального диагноза с метастазами рака молочной железы, легкого, почки, толстой кишки, яичников по плевре; с поражением плевры синовиальной саркомой и др. Основную роль в этиологии мезотелиомы плевры играет контакт с асбестом. У лиц контактирующих с асбестом, риск развития мезотелиомы плевры в 300 раз выше.

Жалобы и анамнез:

Мезотелиома плевры имеет тенденцию к локорегионарному росту, чаще ограничиваясь гемитораксом. Рост мезотелиомы обычно медленный, поэтому симптомы появляются уже в поздней стадии заболевания. Часто в плевральной полости выявляется жидкость, что, как правило, является первой причиной обращения к врачу. Типичными симптомами болезни являются: одышка и боли на стороне поражения, реже встречаются кашель, осиплость голоса, синдром

Горнера, синдром сдавления верхней полой вены. Заболевание не только распространяется на противоположную сторону грудной клетки, но и метастазирует в печень (31,9 %), почки и надпочечники (31 %), селезенку (10,8 %), щитовидную железу (6,9 %), головной мозг (3 %), кости (3 %) [7].

Для мезотелиомы брюшины характерны увеличение живота в объеме за счет асцита и болевой синдром в брюшной полости без четкой локализации, склонность к запорам.

Метастазы мезотелиомы брюшины могут обнаруживаться в регионарных лимфоузлах, легких, печени (чаще по капсуле), кишечнике, яичниках, головном мозге, костном мозге, перикарде и миокарде.

При мезотелиоме оболочек яичка на первый план выходит гидроцеле.

При мезотелиоме перикарда специфических симптомов нет, клиника схожа с хронической сердечной недостаточностью. Беспокоят потеря аппетита, общая слабость, тупые боли в грудной клетке, сухой кашель, анемия, повышение температуры тела, учащенное сердцебиение. Мезотелиома может локализоваться в перикарде или диффузно охватывать сердце. Опухоль может проникать в миокард, предсердия, коронарные пазухи, коронарные артерии и проводящую систему сердца. Может давать метастазы в регионарные лимфатические узлы и легкие (30-50%).

Физикальное обследование:

Осмотр, пальпация, перкуссия грудной клетки, брюшной полости, аускультация легких, живота.

Отставание дыхательной экскурсии на стороне поражения, Выбухание межреберных промежутков на стороне поражения, укорочение легочного тона, ослабление голосового дрожания и дыхания на пораженной стороне с большой степенью вероятности свидетельствуют о наличии значимого количества жидкости в плевральной полости. При асците наблюдается увеличение живота, наличие асцита, притупление перкуторного звука, снижение перистальтики кишечника

Лабораторные исследования:

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый как минимальный диагностический объем обследования с целью определения функциональных возможностей организма и выявления негативных явлений (например для диагностики анемии смешанного генеза, лейкоцитоза, тромбоцитоза) [8]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять: анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму (характерна коагулопатия с повышенной свертываемостью) для исключения сопутствующей патологии и как минимальный диагностический объем обследования с целью определения функциональных возможностей организма [9]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Для мезотелиомы оболочек яичка не характерно повышение лактатдегидрогеназы*

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять общий (клинический) анализ мочи для выявления скрытых отклонений, которые могут послужить поводом провести более тщательное обследование. Этот анализ входит в минимальный диагностический объем обследования [10].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять определение уровня альфа-фетопротеина и бета-хорионического гонадотропина человека в крови для дифференциального диагноза с герминогенными опухолями и Са-125 у женщин - с опухолями яичника [11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Характерно повышение опухолевого маркера Са-125. Для мезотелиомы оболочек яичка не характерно повышение альфа-фетопротеина и бета-хорионического гонадотропина человека.*

Инструментальные исследования:

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на мезотелиому плевры/брюшины или других локализаций выполнить компьютерную томографию (КТ) с контрастированием области поражения с целью определения распространенности опухолевого процесса, дифференциального диагноза, а также в процессе лечения для оценки эффективности проводимой терапии [12].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *КТ – основной метод в диагностике и стадировании мезотелиомы плевры и мезотелиомы брюшины, обладающий высокой*

чувствительностью и специфичностью при оценке опухолевых изменений по плевре и в легком, плеврита. В то же время КТ обладает низкой чувствительностью и специфичностью в оценке статуса медиастинальных лимфатических узлов.

- Проведение дополнительных методов обследования, таких как сцинтиграфия костей всего тела или магнитно-резонансная томография (МРТ), **рекомендуется** при наличии жалоб у пациента (для МРТ головного мозга) или при I-III стадии болезни для исключения отдаленных метастазов перед операцией. Так же МРТ является информативным в диагностике поражения перикарда и миокарда [13].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *МРТ является методом уточняющей диагностики при оценке местного распространения опухоли. КТ и МРТ играют важную роль в оценке распространенности опухоли по диафрагме, средостению, верхней части грудной клетки. При неинвазивной стадии очень трудно провести различия между T1 и T2.*

- **Рекомендуется** проведение ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой в диагностике поражения плевры и в качестве контроля после проведенного лечения [14].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Иные диагностические исследования

Для точного определения гистологического типа опухоли необходимо проведение биопсии с иммуногистохимическим исследованием. Мезотелиальные клетки могут быть дифференцированы от фибробластических и эпителиальных только при электронной микроскопии и иммунофенотипировании.

- **Рекомендуется** при выявлении поражения плевры выполнить торакоскопическую биопсию или при поражении брюшины – лапароскопическую биопсию с обязательным патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов (ИГХ) для морфологического подтверждения диагноза, определения гистотипа опухоли и выработки адекватной стратегии лечения [9].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *диагностическая торакоскопия является наиболее важным методом диагностики, позволяющим получить необходимое количество*

материала для последующего морфологического анализа опухоли и визуально оценить характер изменений по плевре. Диагноз может считаться на 100 % доказанным только после ИГХ. Для мезотелиомы характерно наличие ряда маркеров. Позитивные маркеры: кальретинин, антиген WT-1, виментин, мезотелин, D2-40, негативные маркеры: TTF-1, клаудин-4, PЭА.

По гистологической классификации ВОЗ (1999 г.) злокачественные мезотелиомы делятся на эпителиоидные (до 70 %), саркоматоидные (7–20 %) и смешанные (бифазные, 20–25 %) [15].

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIV Ag/anti-HIV) методом ИФА
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
12. Мультисрезная компьютерная томография органов грудной клетки при мезотелиоме плевры и перикарда;
13. Мультисрезная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства и малого таза при мезотелиоме брюшины;
14. МРТ малого таза при мезотелиоме брюшины;
15. Фибробронхоскопия с биопсией при мезотелиоме плевры;
16. Фиброэзофагогастродуоденоскопия при мезотелиоме брюшины;
17. Колоноскопия при мезотелиоме брюшины;
18. Spiroграфия;

19. УЗИ плевральных полостей, брюшной и перикардиальной полости при выявлении наличия гидроторакса, асцита или перикардита (для определения объема и характера жидкости, наличия сращений, а также для определения наиболее подходящей точки для пункции или дренирования плевральной, брюшной или перикардиальной полости);
20. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, средостения, периферических лимфоузлов);
21. Трансторакальная пункция мезотелиомы плевры, пункция брюшины, перикарда и других локализаций под УЗИ/КТ навигацией;
22. Торакоскопическая биопсия плевры или перикарда, лапароскопическая биопсия брюшины – для верификации;
23. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
24. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
25. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
26. Сцинтиграфию костей всего тела;
27. ЭКГ;
28. ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
8. ProBNP;
9. Прокальцитонин;
10. Антитромбин III, Д-димер;
11. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
12. ИФТ периферической крови;

13. Стандартное –цитогенетическое исследование;
 14. Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);
 15. Рентгенография придаточных пазух носа;
 16. КТ головы, шеи с контрастированием;
 17. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
 18. МРТ-головного мозга;
 19. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
 20. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ;
 21. ПЭТ/КТ всего тела**;
- * В случае если не было проведено ранее;
- ** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

Показания для консультации специалистов:

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- **консультация гинеколога** (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- **консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога** до начала лечения по поводу МП для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациента в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [5];
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация эндокринолога** (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- **консультация сосудистого хирурга** (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- **консультация пульмонолога** (при наличии остаточной патологий со стороны

паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).

- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов), фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.
- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).
- **консультация фтизиатра** – при подозрении на туберкулез легкого и наличии периферических образований.

Диагностический алгоритм: (схема)



Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [51]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Плевропневмония	Клиническая и рентгенологическая симптоматика имеют ряд сходств.	Физикальное обследование, общеклинические анализы, рентгенография ОГК, КТ ОГК, плевральная пункция с микроскопией плевральной жидкости.	Начало болезни обычно острое с лихорадкой; кашля в начале может не быть; одышка при большом поражении легочной ткани; кровохарканье редко, интоксикация не выражена. Физикальные данные выражены ярко: меняется характер дыхания и появляются влажные хрипы. Лабораторные данные: лейкоцитоз, рост СОЭ,

			<p>которые снижаются после разрешения пневмонии.</p> <p>Рентгенологические данные: резко выражены, чаще поражаются нижние доли, очаговые тени однородные, границы расплывчатые, усиление легочного рисунка, увеличение корней легкого.</p> <p>Эффект от антибиотиков выражен, обратное развитие процесса через 9-12 дней.</p>
<p>Туберкулез легких и туберкулезный плеврит</p>	<p>Клиническая и рентгенологическая симптоматика имеют ряд сходств.</p>	<p>Общеклинически анализы, рентгенография ОГК, КТ ОГК, плевральная пункция с микроскопией плевральной жидкости, микроскопия мокроты, посев мокроты на микобактерии туберкулеза и смешанную флору, туберкулиновая проба</p>	<p>Преимущественно о туберкулезе могут свидетельствовать молодой возраст больного, признаки туберкулезной интоксикации, контактный анамнез, положительные результаты туберкулиновой пробы, бактериологического исследования мокроты и промывных вод бронхов, кровохарканье, вовлечение плевры, а также результат пробной противотуберкулезной терапии (диагноз "ex</p>

			juvantibus").
Метастатическое поражение легких и плевры	Характер поражения ткани легкого и плевры (множественные специфические поражения легких и/или плевры, канцероматоз, плеврит)	Физикальное обследование, общеклинические анализы, рентгенография ОГК, КТ ОГК, плевральная пункция с микроскопией плевральной жидкости, трансторакальная биопсия опухоли с гистологическим исследованием, онкомаркеры, КТ ОБП, МРТ головного мозга, УЗИ периферических лимфоузлов.	Прогрессирующая одышка, нарастает со временем. Кашель обычно сухой, через длительное время может стать продуктивным за счет присоединения вторичной инфекции. Бывает кровохарканье, боль в грудной клетке. Возможен бронхоспастический синдром. Необходимо учитывать анамнез, предшествующие оперативные вмешательства, профессиональные вредности, стаж курения. Диагноз подтверждается результатом гистологического или цитологического исследования.

4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Немедикаментозное лечение:

Режим общий;

Диета стол №15 (или с учетом сопутствующих заболеваний).

Медикаментозное лечение: нет.

Хирургическое вмешательство: нет.

Дальнейшее ведение [50]:

Реабилитацию необходимо проводить, ориентируясь на общие принципы

реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии.

Рекомендуется всем пациентам после проведенного лечения согласно общим принципам проведения онкологического компонента диспансеризации проходить активное динамическое наблюдение с целью выявления ранних признаков прогрессирования заболевания/рецидива: 1-й год – каждые 3 мес, 2-й год – каждые 6 мес. до общей продолжительности 5 лет с проведением инструментальных исследований [50]. Обязательными диагностическими процедурами являются КТ органов грудной клетки, УЗИ шейно-надключичных, подключичных лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, ЭКГ + ЭхоКГ при поражении оболочек сердца.

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

Критерии RECIST:

- измерение опухолевых очагов для оценки динамики опухолевого процесса в ходе лечения.

• **Полный ответ** (Complete Response - CR) - исчезновение всех опухолевых очагов.

• **Частичный ответ** (Partial Response - PR) - уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%.

• **Стабилизация заболевания** (Stable Disease - SD) - увеличение очагов менее чем на 20% или уменьшение менее чем 30% без появления новых очагов.

• **Прогрессирование заболевания** (Progressive Disease - PD) - увеличение суммы диаметров основных очагов более чем на 20% или появление новых очагов.

5. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации:

Специализированное противоопухолевое лечение при морфологически верифицированной мезотелиоме плевры (хирургическое вмешательство, ЛТ, медикаментозная терапия и др.), а также при подозрении на мезотелиому плевры с целью проведения оперативной биопсии плевры, требующему наблюдения пациента в условиях круглосуточного стационара.

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) наличии осложнений онкологического заболевания, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургического вмешательства, ЛТ, лекарственной терапии и т. д.) онкологического заболевания.

6. Тактика лечения на стационарном уровне:

6.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

Алгоритмы действий врача

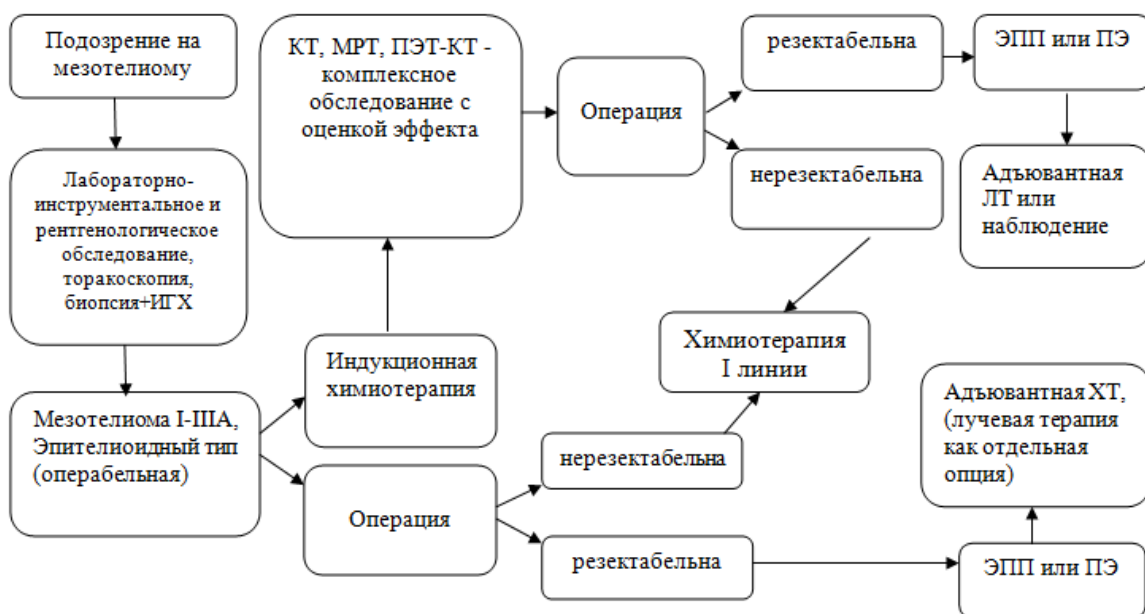


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения локализованной мезотелиомы плевры

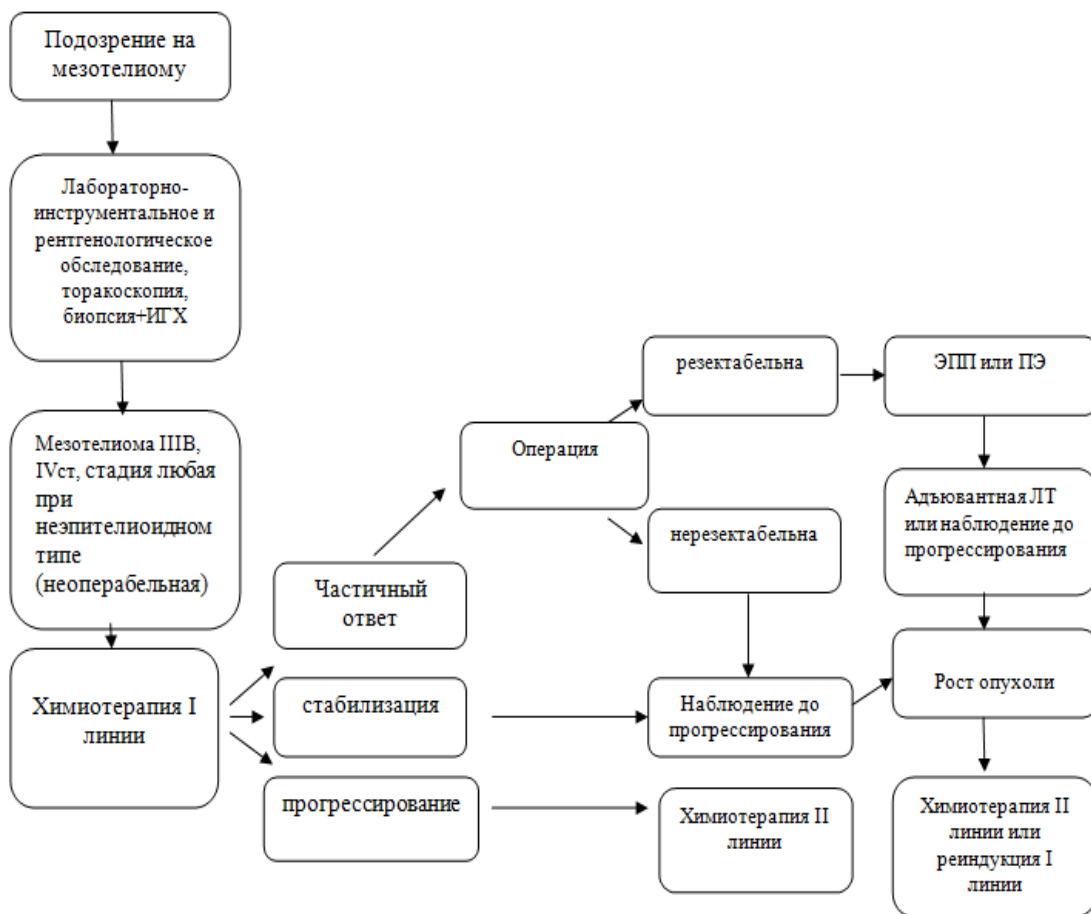


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры

6.2. Немедикаментозное лечение:

Режим общий;

Диета стол №15 (или с учетом сопутствующих заболеваний).

Лучевая терапия [52]:

Показания к лучевой терапии [52, 53]:

- морфологически установленный диагноз злокачественного новообразования;
- при рецидивах, продолженном росте опухоли или прогрессировании заболевания после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения;
- радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием;
- при отказе больного от хирургического лечения;
- при неоперабельности процесса.

Противопоказания к лучевой терапии [53]:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- острые воспалительные заболевания;
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения;
- наличие экссудативного плеврита;
- беременность;
- психические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние больного, активность по шкале Карновского менее 60% или любое иное состояние, препятствующее проведению лечения по мнению врача радиационного онколога или МДГ.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения не используется. При проведении адъювантной лучевой терапии поле облучения обязательно включает

париетальную плевру при декорткации легкого, границы хирургических клипс после экстраплевральной пневмонэктомии и участки с возможными остаточными проявлениями. Облучение лимфатических узлов средостения и надключичных зон не рекомендуется.

Послеоперационная ЛТ возможна у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1), с сохранной легочной функцией, при которой пациент не нуждается в кислородотерапии, без признаков почечной недостаточности, при отсутствии отдаленных метастазов.

ЛТ проводится квалифицированными специалистами в специализированных центрах с применением методик IMRT, VMAT, TomoTherapy, которые исключают большую часть легкого из облучения.

Целевая функция лучевой терапии [54]:

- радикальная лучевая терапия;
- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия;
- профилактическая лучевая терапия.

Виды лучевой терапии [55]:

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия);
- корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

Методики лучевой терапии [56]:

- послеоперационная лучевая терапия;
- самостоятельная лучевая терапия в последовательности с химиотерапией.

Способы лучевой терапии [56]:

- 1-мерная лучевая терапия (1D RT);
- 2-х мерная конвенциальная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
- адаптивная лучевая терапия (ART);

- томотерапия на томоаппаратах;
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- стереотаксическая радиотерапия туловища (SBRT);
- интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- протонная лучевая терапия (PRT).

Методы лучевой терапии [57]:

- однофракционная лучевая терапия при SRS - Стереотаксическая радиохирургия (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами.
- ультрагипофракционирование при SRT/SBRT - Стереотаксическая радиотерапия туловища (SRT/SBRT) - крупнофракционное облучение от 3-х до 5 фракций РОД от 5,0 до 10,0 Гр ежедневно до СОД 20,0-50,0 Гр. В основном применяется при опухолях диаметром более от 3 см до 5,0, но можно и при небольших опухолях до 3,0 см в наибольшем измерении.
- стандартное фракционирование – классический режим фракционирования: РОД 1,8-2,2 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 40,0-70,0 Гр. Используется в предоперационном, послеоперационном, самостоятельном режиме.

Таблица 5. Основные рекомендуемые дозы лучевой терапии при мезотелиоме плевры.

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
После операции экстраплевральная пневмонэктомия	50,0 - 60,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	6 -7 недель
После операции плеврэктомия	45,0 - 54,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	5 - 6 недель
После циторедуктивных (R2) резекций	50,0 - 54,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	5 - 6 недель
Паллиативная: с обезболивающей целью на грудную клетку	20, 0 – 40,0 Гр	3,0 - 4,0 Гр	1 - 2 недели
Паллиативная: на область асимптомного	30,0 – 40,0 Гр	3,0 - 4,0 Гр	2 недели

рецидива			
Метастазы в головном мозге или костях	Возможны варианты см пункт: «Методика лучевой терапии при отдаленных метастазах»		

Техническое обеспечение предлучевой подготовки и лучевой терапии [52, 54]:

- Предлучевая топометрическая подготовка может проводиться на рентгеновском диагностическом аппарате, рентгеновском симуляторе, рентгеновском симуляторе с компьютерно-томографической приставкой для СВСТ, компьютерном томографе со специально приспособленной декой стола, компьютерном томографе-симуляторе с функцией виртуальной симуляции.
- Дистанционная лучевая терапия может проводиться на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт (Co^{60}), линейных ускорителях электронов, томоаппаратах, системе протонной терапии (ускоритель, ESS, BTS, систему облучения роботизированный стол). При наличии у ЛУЭ MLC и EPID возможно проведение высокотехнологических методик облучения: 3D-CRT, IMRT, IGRT, ART. При наличии у ЛУЭ OBI для киловольтной визуализации возможно проведение высокотехнологических методик облучения: IGRT, SRS, SRT.
- Интраоперационная лучевая терапия должна проводиться на специальных радиотерапевтических аппаратах для интраоперационного облучения – мини линейных ускорителях или мини бетатронах, доза подбирается индивидуально.
- Обязательно наличие иммобилизационных и фиксирующих приспособлений: специальных фиксирующих досок для термопластических масок и подголовников, стереотаксической рамки для проведения SRS или SRT, подколенников и подстопников, вакуумных матрасов.
- Наличие программ компьютерного дозиметрического планирования для конвенциональной и высокотехнологичной лучевой терапии (3D CRT, IMRT, SRS, SRT).
- Минимальный или расширенный пакет стандартного дозиметрического оборудования.

Методика лучевой терапии при отдаленных метастазах [53]:

Локальное облучение головного мозга:

- стереотаксическая радиохирurgia (SRS) – РОД 10,0-30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции.

6.3. Хирургическое лечение

Хирургический метод лечения является основным для локализованного процесса и эпителиоидного типа опухоли. Как и при других видах опухолей хирургический метод лечения направлен на удаление опухолевого проявления болезни. Целью циторедукции при мезотелиоме плевры является «максимально возможное макроскопическое удаление» опухоли. Иными словами необходимо удаление всех «видимых» проявлений заболевания. Операция типа R0 представляется сомнительной. Вариантами выбора объема оперативного лечения являются: 1) плеврэктомия/декортикация с медиастинальной лимфодиссекцией с/без резекцией перикарда +/- диафрагмы с их реконструкцией и 2) экстраплевральная пневмонэктомия (далее – ЭПП) с резекцией легкого, плевры, перикарда и диафрагмы или без нее.

- **Рекомендуется** пациентам с ранними стадиями эпителиоидной мезотелиомы плевры I-IIIА (без N2) проведение экстраплевральной пневмонэктомии (далее – ЭПП) с резекцией перикарда и диафрагмы или без нее,

которая считается более оптимальной с онкологической точки зрения, хотя и сопряжена с большим числом осложнений и послеоперационной смертности – до 7%. Декортикация в данном случае считается более безопасной (2-3% послеоперационных осложнений и смертности). Однако, выбор объема операции зависит от многих факторов в каждом конкретном случае [16].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: саркоматоидный гистологический тип опухоли и поражение лимфатических узлов N2 являются спорными факторами для хирургического вмешательства. ЭПП с резекцией перикарда и диафрагмы может сопровождаться высокой частотой осложнений и должна выполняться опытными торакальными хирургами. Хирургическое лечение МП проводится при соблюдении критериев отбора, которыми являются: ранняя стадия заболевания и удовлетворительное состояние пациента по ECOG (0-1) (Приложение Г).

- Пациентам с мезотелиомой плевры и удовлетворительным функциональным статусом **рекомендуется** плеврэктомия при любой стадии болезни для купирования постоянного накопления жидкости в плевральной полости, как этап при мультимодальном лечении для достижения максимального лечебного противоопухолевого эффекта и улучшения качества жизни [17].

Уровень убедительности рекомендаций А – (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: плеврэктомия не показала увеличения выживаемости по сравнению с ЭПП, но смогла сократить рецидивы накопления плевральной жидкости лучше, чем плевродез тальком. Parietalная плеврэктомия или плевродез показаны для купирования рецидивирующего плеврита.

- **Рекомендуется** пациентам при клинически значимом перикардите перикардиоцентез с паллиативной целью [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Варианты лечения для контроля злокачественных выпотов перикарда или тампонады должны быть индивидуализированы, чтобы максимально облегчить симптомы болезни. Существует несколько различных методов: чрескожный перикардиоцентез, перикардальный склероз, субксифоидное перикардальное окно, перикардэктомия или перикардэктомия с помощью торакотомии или торакоскопии с использованием видео оборудования. Дренаживание желательнее у пациентов с внутривнутриперикардальным кровотечением и у пациентов со сгустками гемоперикарда, которые делают дренаживание иглой

(перикардиоцентез) трудным или неэффективным. К сожалению, рецидив выпота в полости перикарда встречается в 21-50% случаев [19]

- **Рекомендуется** пациентам при мезотелиоме оболочек яичка орхифуниктуэктомия с/без паховой и ретроперитонеальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Локальная резекция стенки оболочки яичка связана с локальной частотой рецидивов в 36%, и для местного контроля часто требуется гемискротэктомия, тогда как местный рецидив после орхидэктомии отмечается у 10,5-11,5% пациентов. Наиболее распространенным вариантом лечения является хирургическое [21]. Поскольку в большинстве случаев злокачественная мезотелиома яичка диагностируется интраоперационно или в результате патоморфологического исследования удаленных образцов, то в случае первоначально выполненной гемискротэктомии на втором этапе объем оперативного вмешательства расширяют до радикального. Вопрос о необходимости пахово-подвздошной лимфодиссекции остается дискуссионным [22].

- **Рекомендуется** пациентам при мезотелиоме перикарда проведение перикардэктомии для паллиативного лечения с целью уменьшения симптомов болезни (затрудненное дыхание, боль в груди, учащенное сердцебиение и усталость) [23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: При частичной перикардэктомии удаляется пораженная часть оболочки сердца, в то время как при полной перикардэктомии удаляется как можно больший объем пораженной оболочки сердца в пределах здоровых тканей. В некоторых случаях эта процедура может увеличить продолжительность жизни пациента [24].

6.4. Комбинированные методы лечения

Вопрос о комбинированной терапии решается индивидуально.

- **Рекомендуется** пациентам при мезотелиоме брюшины комбинированный подход: циторедуктивная операция + интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия (HIPEC) для увеличения продолжительности жизни пациента [23].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Если у пациента нет сопутствующих заболеваний, которые могут привести к высокому хирургическому риску, и если прогнозируется полная циторедукция или значительный деблокинг, целесообразно применять максимальную циторедукцию. Операция должна выполняться опытной хирургической бригадой, при том понимании, что полная циторедукция может потребовать до шести процедур перитонэктомии и множественных висцеральных резекций [25]. Хирургическая бригада должна иметь опыт выработки необходимых интраоперационных суждений относительно различных хирургических маневров, которые могут потребоваться. Хотя степень перитонэктомии в большинстве учреждений ограничена перитонеальными поверхностями, которые поражаются в результате заболевания (селективная перитонэктомия), или же в виде полной париетальной перитонэктомией (систематическая перитонэктомия) [26]. Перитонеальная ХТ может быть проведена интраоперационно в виде HIPEC, либо в раннем послеоперационном периоде EPIC (early postoperative intraperitoneal chemotherapy), или в виде нормотермической ХТ NIPEC (normothermic intraperitoneal chemotherapy). Хотя в большинстве случаев используется HIPEC. В качестве химиотерапевтических препаратов для HIPEC могут использоваться в монорежиме цисплатин, митомицин С, доксорубицин, паклитаксел, оксалиплатин, фторурацил, иринотекан, доцетаксел, карбоплатин. Доза и концентрация препарата рассчитываются в мг/м² и л/м². Температура нагревания также различается — от 31 до 44 °С. Длительность перфузии составляет от 30 мин до 2 ч. На сегодняшний день нет согласованной стандартизированной методики HIPEC и дозирования цитостатиков для нее. Это дает большой диапазон данных по ОВ после использования HIPEC: от 30 до 92 мес [27] с показателями 5-летней ОВ от 41 до 67% [28].*

Оценка лимфатических узлов в регионах, которые исследуются хирургическим путем, обычно выполняется некоторыми, но не всеми центрами. Все увеличенные лимфатические узлы должны быть удалены и представлены на

гистологическое исследование. Точные анатомические зоны, которые будут использоваться для лимфаденэктомии, не были четко определены. Группы лимфатических узлов, которые были рекомендованы для гистопатологической оценки, чтобы исключить присутствие вовлеченных брюшных или тазовых лимфатических узлов, включают глубокие эпигастральные лимфатические узлы, внешние подвздошные лимфатические узлы на внутреннем паховом кольце, общие подвздошные лимфатические узлы, лимфатические узлы по ходу желудочно-сальниковых сосудов или доступные лимфатические узлы, присутствующие в средостении непосредственно над верхней поверхностью диафрагмы [29].

• **Рекомендуется** пациентам при метастатической мезотелиоме плевры возможный комбинированный подход: циторедуктивная операция + гипертермическая химиоперфузия плевральной полости для увеличения продолжительности жизни пациента [30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *данный метод лечения позволяет достичь медианы общей выживаемости в 15,4 мес.*

6.5. Медикаментозное лечение:

Химиотерапия:

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированная злокачественная мезотелиома;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в других органах или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение).

Относительные противопоказания:

- беременность;

- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Лекарственное лечение

При невозможности выполнения оперативного вмешательства при ранней стадии, смешанном или саркоматоидном подтипе и при распространенном опухолевом процессе (III–IV стадии для мезотелиомы плевры) применяется лекарственное лечение (табл. 6).

• **Рекомендуются** следующие режимы первой линии – это платиносодержащие комбинированные режимы с пеметрекседом или гемцитабином или двойная иммунотерапия ингибитором PD-1 и анти-CTLA4:

- 1) Оптимальный режим лекарственного лечения 1-й линии: пеметрексед** + цисплатин** (или карбоплатин**) [31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 для цисплатина и 2-для карбоплатина).

- 2) альтернативный режим лекарственного лечения 1-й линии: гемцитабин** + цисплатин** [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- 3) Комбинация режима пеметресед** + цисплатин** (карбоплатин**) + таргетный препарат #бевацизумаб [34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 для цисплатина и 2- для карбоплатина).

- 4) Иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом (особенно предпочтительна для саркоматоидного варианта опухоли) [36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: В исследовании III фазы MAPS было показано, что добавление бевацизумаба к ХТ пеметрекседом+цисплатином улучшило как ВВП (9,2 против 7,3 мес, ОР, 0,61, 95% ДИ 0,50–0,75), так и ОВ (18,8 против 16,1 мес, ОР, 0,77, 95% ДИ 0,62–0,95), но привело к увеличению токсичности. Добавление бевацизумаба к режиму GemPt не улучшило показатели ОВ и ВВП у пациентов с МП [37].

Преимущество ИТ в исследовании CheckMate-743 было отмечено у пациентов с неэпителиоидным гистотипом (мОВ 18,1мес против 8,8 мес в группе с ХТ) и с PD-L1-позитивными (> 1%) опухолями (мОВ 18,0 мес при ИТ против 13,3 месяцев при ХТ)

Медиана ОВ при проведении ИТ при эпителиоидном типе МП составила 18,7 мес против 16,5 месяцев в группе с ХТ. Не получено достоверной разницы между двумя лечебными подходами при PD-L1-негативном варианте (мОВ при ИТ составила 17,3 мес против 16,5 месяцев при ХТ). Эти пациенты не получили явного преимущества от комбинированной иммунотерапии, и, таким образом, химиотерапия пеметрекседом с препаратами платины, возможно, с добавлением бевацизумаба, пока остается разумным вариантом первой линии лечения у них.

•**Рекомендуется:** всем пациентам при прогрессировании опухолевого заболевания режимы 2й и последующих линий лечения, указанные в таблице 6 (при условии, что ранее они не применялись) с целью увеличения продолжительности жизни.

Комментарии: Стандартов II и последующих линий не существует. Для мезотелиом других локализаций используются те же режимы лечения, что и для мезотелиомы плевры.

Назначается проведение 6 курсов химиотерапии с последующим динамическим наблюдением. Смена режима химиотерапии должна проводиться только при доказанном прогрессировании заболевания или в случае непереносимости лекарственного лечения. В случае прогрессирования болезни после 6 мес и более от последнего курса химиотерапии желательна реиндукция режима 1-й линии лечения. При раннем прогрессировании (на фоне химиотерапии или менее 6 мес после завершения химиотерапии) назначается вторая линия терапии. Поскольку гемцитабин назначается в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла, а пеметрексед - только в 1-й день 3-недельного цикла, пеметрексед включает в себя более низкую частоту посещений больницы, что приносит пользу пациентам. Данных о повторном назначении иммунотерапии после длительной ремиссии нет. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры представлен в приложении Б.

Таблица 6. Наиболее распространенные схемы лекарственного лечения мезотелиомы плевры [31]

Схемы лечения	Режим химиотерапии	Длительность	Примечание
РемPt [31]	Пеметрексед** 500 мг/м ² в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения	Каждые 21 день.	Эффективность поддерживающей терапии

	<p>токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.) Цисплатин** 75 мг/м2 в 1-й день</p>	<p>Максимум 6 курсов</p>	<p>пеметрекседом не доказана</p>
<p>PemCarb [32]</p>	<p>Пеметрексед** 500 мг/м2 в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.) Карбоплатин** АUC-5 в 1-й день (фактическая доза карбоплатина рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в</p>	<p>Каждые 21 день. Максимум 6 курсов</p>	

	анализе крови пациента накануне проведения лечения)		
GemPt [33]	Гемцитабин** 1000-1250 мг/м2 в 1, 8 (15) дни Цисплатин** 75 мг/м2 в 1-й день	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	–
PemPt +Bev [34]	Пеметрексед** 500 мг/м2 в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.) Цисплатин** 75 мг/м2 в 1-й день Бевацизумаб 7,5-15 мг/кг в 1 день	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	После 6 курсов тройной комбинации проводится поддерживающая терапия бевацизумабом каждые 3 недели до прогрессирования или развития непереносимой токсичности
PemCarb +Bev [35]	Пеметрексед** 500 мг/м2 в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	После 6 курсов тройной комбинации проводится поддерживающая терапия бевацизумабом каждые 3 недели до прогрессирования или развития

	<p>внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.)</p> <p>Карбоплатин** AUC-5 в 1-й день (фактическая доза карбоплатина рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения).</p> <p>Бевацизумаб 7,5-15 мг/кг в 1 день</p>		непереносимой токсичности
Nivo/Ipi [36]	<p>Ниволумаб 360 мг в 1-й день каждые 3 нед (допустима доза 240 мг каждые 14 дней или 3мг/кг каждые 14 дней).</p> <p>Ипилимумаб 1 мг/кг в 1-й день каждые 6 нед</p>	<p>Каждые 21 день или каждые 14 дней в зависимости от дозы.</p> <p>Максимум 2 года</p>	Режим является приоритетным для неэпителиоидного гистологического типа и при PD-L1 позитивной опухоли
Gem [38]	Гемцитабин ** 1000-1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	<p>Каждые 21 день.</p> <p>Максимум 6 курсов</p>	При невозможности применения препаратов платины
Pem [39]	<p>Пеметрексед** 500 мг/м² в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения</p>	<p>Каждые 21 день.</p> <p>Максимум 6 курсов</p>	При невозможности применения препаратов платины

	пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.)		
Vin [40]	Винорелбин** 25 или 30 мг/м2 1 раз в неделю (2-я линия лечения)	Максимум 6 курсов	–
GemOX [41]	Гемцитабин** 1000 мг/м2 в 1-й и 8-й дни #Оксалиплатин** 80 мг/м2 в 1-й и 8-й дни	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	–
AP [42]	#Доксорубин** 60 мг/м2 в 1-й день Цисплатин** 60 мг/м2 в 1-й день	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	–

• **Рекомендуется** в качестве II-III линии лечения иммунотерапия #пембролизумабом 200мг в/в капельно каждые 3 недели у пациентов мезотелиомой плевры при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, которая помогает достичь частоту объективных ответов в 22% случаев, а контроль роста опухоли у 76% пациентов, но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость [43].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Медиана общей выживаемости при использовании пембролизумаба при МП достигает 18 месяцев. Также #пембролизумаб зарегистрирован в РФ для солидных опухолей при наличии микросателлитной нестабильности (MSI-high) в опухоли, а при мезотелиоме брюшины этот маркер встречается в 1-2% случаев. Эффективность пембролизумаба при мезотелиоме перикарда и оболочек яичка не изучалась.

• **Рекомендуется** в качестве II-III линии лечения комбинированная иммунотерапия #ниволумабом 3мг/кг внутривенно капельно каждые 14 дней +/- #ипилимуаб 1мг/кг в/в капельно каждые 6 недель при условии, что эта комбинация не применялась в I линии [44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: также в клинических исследованиях изучалась дозировка #ниволумаба 240 мг [45].

• **Рекомендуется пациентам с эпителиоидной мезотелиомой плевры** тримодальная (трехкомпонентная) комбинированная терапия предполагающая 2–4 курса предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством и послеоперационной лучевой терапией [46].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Поскольку ожидается, что хирургическая циторедукция при МП не приведет к резекции R0, показано проводить комбинированную терапию с химиотерапией и / или лучевой терапией. Пациенты с мезотелиомой плевры с трансдиафрагмальным заболеванием, мультифокальной инвазией в грудную стенку или с гистологически подтвержденным поражением контралатеральных средостенных или надключичных лимфатических узлов должны получить неоадъювантную терапию до рассмотрения максимальной хирургической циторедукции; В контексте комплексного лечения, до или после операции можно назначать от четырех до шести циклов химиотерапии; комбинированное лечение позволяет обеспечить медиану общей выживаемости, равную 43,3 мес, и 2-летнюю выживаемость 77 %. [47]. Таргетная терапия бевацизумабом и иммунотерапия не используются в неоадъювантном режиме.

• **Рекомендуется пациентам** адъювантная химиотерапия после ЭПП и радикальной плеврэктомии при мезотелиоме плевры с метастазами в л/у (N1), после циторедуктивной перитонэктомии при мезотелиоме брюшины для продления жизни пациентов [48].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Если планируется адъювантная химиотерапия, необходимо убедиться, что пациент сможет пройти это лечение после радикальной операции по поводу мезотелиомы плевры. Химиотерапия после операции должна начаться не позднее, чем через 3 месяца [49]. Если считается, что пациент находится на грани операбельности, например, с плохим состоянием показателей функционального статуса по шкале ECOG, то, может быть, более целесообразным начать лечение с неоадъювантной химиотерапии, учитывая, что функциональный статус будет ухудшаться непосредственно после операции независимо от объема операции.

После орхифуникулэктомии при мезотелиоме оболочек яичка и перикардэктомии при мезотелиоме перикарда вопрос об адъювантной химиотерапии решается индивидуально.

7-таблица. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Противоопухолевое средство, антиметаболит	Пеметрексед	в/в 1 раз в 3 недели	А
Противоопухолевое средство, цитостатик	Цисплатин	в/в – 1 раз в 3 недели	А
Противоопухолевое средство, цитостатик	Карбоплатин	в/в – 1 раз в 3 недели	А
Противоопухолевое средство, цитостатик	Гемцитабин	в/в – 1,8 дни – в 3 недели	А
Таргетный препарат	Бевацизумаб	в/в – 1 раз в 3 недели	А
Противоопухолевое средство, цитостатик	Винорельбин	в/в – 1,8,15 дни - 1 раз в 4 недели	В
Противоопухолевое средство, цитостатик, антрациклиновый антибиотик	Доксорубин	в/в – 1 раз в 3 недели	С
Иммуноонкологический препарат	Ниволумаб	в/в – 1 раз в 2 недели	А
Иммуноонкологический препарат	Ипилимумаб	в/в – 1 раз в 6 недель	А
Иммуноонкологический препарат	Пембролизумаб	в/в – 1 раз в 3 недели	А

8-таблица. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибитор костной резорбции из группы	Памидроновая кислота	90мгв/в 4-часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	В

бисфосфонатов	Золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
Ингибитор костной резорбции из группы моноклональные антитела	Деносумаб	120 мг подкожно	А
Антибактериальная препараты	Цефазолин	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 3 раза в день, 7 дней	А
	Цефтазидим	100мг, по 100мг в/м 3 раза в день, 7 дней	А
	Цефтриаксон	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней	А
	Цефуроксим	натрия 1,0гр, по 1,0гр в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Цефепим	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Имипенем + циластатин	500мг, по в/м 2 раза в день, 5-7 дней	С
	Амикацин	500мг, из расчета 10мг/кг в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Ципрофлоксацин	100мг, по 100мг в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней	С
	Офлоксацин	0,2гр, по 0,2 гр в/в 2 раза в день, 7 дней	С
	Метронидазол	100 мл, по 100 мл в/в 2 раза в день, 5 дней	С
Противогрибковые препараты	Флуконазол	100 мг, по 100мг в/в – однократно	А
Плазмозаменяющие препараты	Гидроксиэтилкрахмал	200мл, по 500 мл в/в 1 раз в день до 3 дней	В
	Декстран	400мл, по 400 мл в/в 2 раза в день 2 – 3 дня	В
Препараты парентерального питания	Комплекс аминокислот для парентерального питания	500мл, по 500мл в/в 1 раз в день, 5 – 7 дней	В
	Декстроза	5% - 400мл, по 400мл в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней	А
Препараты	Натрия хлорид	0,9% - 400мл, по 400 мл в/в	А

регидратационной терапии	0,9% - 400мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней	2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней	
Аналгетические препараты	Кетопрофен	1мл, по 1 мл, в/м 2 – 3 раза в день 5 – 7 дней	А
	Диклофенак натрия	в/м 2 – 3 раза в день 7 – 10 дней	В
	Трамадола гидрохлорид	1 мл, по 1мл в/м 2 – 3 раза в день	В
Гормональные препараты	Преднизолон	30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день 1 – 5 дней	А
	Дексаметазон	4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день 1 – 5 дней	А
	Инсулин человеческий	40 ЕД, 4 – 6 ЕД 1 раз в день 2 – 10 дней	С
Спазмолитики	Дротоверин	2,0 мл, по 2,0 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней	С
	Платифиллина гидротартарат	1,0 мл, по 1 мл в/м, в/в 1-3 раза в день 1-7 дней	А
Бронхолитики	Аминофиллин	10мл, по 6 – 10мг/кг/сут в/м 3 раза в день, 10 дней	С
	Теofilлин	0,2гр, по 0,2 гр per os 2 – 4 раза в день, 10 – 15 дней	С
Антикоагулянты	Надропарин кальция	0,3 мл, по 0,3 мл 1 раз в день п/к	С
	<u>Эноксапарин натрия</u>	0,2 мл, по 0,2 мл 1 раз в день п/к	А
	<u>Гепарин</u>	<u>10тысЕД, по 5000-10000 ЕД в/в или п/к 1 раз в день</u>	В
Муколитики	Бромгексин	8 мг, по 8 мг per os 3 раза в день, 7 – 10 дней	С
	Амброксол	2 мл, по 2 мл в/м, 3 раза в день, 7 – 10 дней	В
Противорвотные средства	Ондансетрон	4мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 мг в/в, в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней	А
	Метоклопрамид	10 мг, по 10 – 20 мг в/м, в/в 1 – 2 – 3 раз в день, 1 – 5 дней	А
Седативные препараты	Тофизопам	50 мг, по 50 мг per os 1 – 2	С

		раза в день, 1 – 5 дней	
	Неостигмина метилсульфат	1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней	С
Жаропонижающие	Ацетилсалициловая кислота	0,5 гр, по 0,5 гр per os 2 раза в день	А
	Парацетамол	0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день	А
Гемостатики	Аминокапроновая кислота	5% - 100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день, 1 – 5 дней	В
	Этамзилат	12,5% - 2мл, по 2 мл в/м 2 раза в день, 1 – 5 дней	С
	Дицинон	1 мл, по 1,0 мл в/м 1 – 2 раза в день	В
Диуретики	Фуросемид	1% - 2 мл, по 2 мл в/м, в/в 1-3 раза в день, 1 – 5 дней	А
	Спиронолактон	100мг, по 100 мг per os 1 раз в день, 5 – 14 дней	С
Антианемические препараты	Феркайл	50мг - 2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю	С
	Космофер	2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю	С
Гемопоэтические препараты	Филграстим	1 мл – 0,3гр, 5 мг/кг п/к, 1 – 3дня	А
Антигистамины	Дифенгидрамин	1 мл – 10 мг, 10 мг в/м 1 – 2 раза в день	А
	Хлоропирамин	25 мг, по 25 мг per os 3 – 4 раза в день	С
Скачать (ссылки)	http://www.pror.ru/treatment/accomp https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/		

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

6.6. Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца; в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев; с

третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 5 лет.

Методы обследования:

- 1) *клинический и биохимический анализы крови;*
- 2) *КТ органов грудной клетки/брюшной полости/малого таза (в зависимости от локализации первичной опухоли и метастазов);*
- 3) *ультразвуковое исследование регионарных лимфоузлов и органов брюшной полости, забрюшинного пространства;*
- 4) *электрокардиограмма + эхокардиография при поражении перикарда.*

6.7. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – уменьшение очагов на 30% и более;
- **прогрессирование** – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- **стабилизация** – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ,
БРЮШИНЫ И ДРУГИХ
ЛОКАЛИЗАЦИЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Код (ы) МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C45.0	Мезотелиома плевры
C45.1	Мезотелиома брюшины
C45.2	Мезотелиома перикарда
C45.7	Мезотелиома других локализаций
C45.9	Мезотелиома неуточненная
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1184	
МКБ-11	
Код	Название
2C26	Злокачественные новообразования плевры
2C26.0	Мезотелиома плевры
2C26.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования плевры
2C26.Z	Злокачественные новообразования плевры неуточненные
2C51.2	Мезотелиомы брюшины
2C51.20	Мезотелиома брыжейки толстой кишки
2C51.21	Мезотелиома брыжейки
2C51.2Y	Мезотелиома брюшины уточненной локализации
2C51.2Z	Мезотелиома брюшины, неуточненной локализации
2C53.1	Мезотелиома забрюшинного пространства, брюшины или сальника, выходящая за пределы одной и более локализаций
XN54S8	Фиброзная мезотелиома, злокачественная
XN0XV0	Мезотелиома, злокачественная
XN1DX8	Мезотелиома, бифазная, злокачественная
XN0VP5	Эпителиоидная мезотелиома, злокачественная
XN85T6	Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома плевры
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#240969828	

1. Основная часть

- **Введение** (ссылка на использованный источник:

https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=18&types=0):

Мезотелиома – эпителиальная злокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма и характеризующаяся поражением париетальной, висцеральной плевры, брюшины, перикарда и оболочек яичка.

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 30 633 случаев мезотелиомы плевры и 25 371 человек умерли от этого вида рака.

Чаще встречается поражение плевры (80–90%), на втором месте — поражение брюшины (15–20%), а мезотелиома перикарда и оболочек яичка составляет не более 1% [1]. В этиологии мезотелиомы плевры (далее – МП) основную роль играет контакт с асбестом. Риск развития МП в 300 раз чаще лиц, контактирующих с асбестом. Латентный период между первым контактом с асбестом и возникновением опухоли обычно составляет 30–40 лет. Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 60–70 лет [2]. Также в литературе имеются указания на вирусную природу болезни (вирус SV-40), влияние ионизирующего излучения (описаны случаи развития мезотелиомы плевры через 20–30 лет после лучевой терапии лимфогранулематоза) и генетическую предрасположенность [3]. Для мезотелиомы других локализаций таких причинно-следственных связей не доказано.

Частота встречаемости заболевания мезотелиомой среди населения в разных регионах мира весьма неоднородна. Частота выявления мезотелиомы в США и Канаде отлична от Австралии, Франции и Великобритании, где количество заболевших значительно выше и продолжает увеличиваться [4]. Например, в Австралии в 2000 г. было выявлено 60 случаев на миллион у мужчин и 11 случаев на миллион у женщин. В Европе частота возникновения МП составляет 18–20 случаев на миллион в год с большой территориальной вариацией. В Японии – 7 : 1 000 000 жителей в год. Пик заболеваемости ожидается в 2020–2025 гг. Мужчины болеют значительно чаще, соотношение полов составляет 6 : 1. В Российской Федерации вопросу эпидемиологии мезотелиом не уделяется должного внимания. Статистических данных по заболеваемости и смертности нет [5].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год заболеваемость злокачественной мезотелиомой на 100 тыс населения составляет 0,2. В 2023 году впервые выявлены всего 56 больных злокачественной мезотелиомой. Из них,

активно во время профилактических осмотров было выявлено 14,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом злокачественная мезотелиома, подтвержденным морфологически составляет 87,5%. 19,6% случаев выявлен в I-II стадиях заболевания, 39,3% - в III стадии и 21,4% - на IV стадии. В начале 2024 года с злокачественной мезотелиомой под диспансерным наблюдением состояли 280 больные и болезненность составлял 0,8 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при злокачественной мезотелиомы в республике составляет 28,6% и 1-годовая летальность – 25,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от злокачественной мезотелиомы умерло 32 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 0,1.

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- Хирургическое лечение, химиотерапия (таргетная, иммунотерапия) и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Карновского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие опухолей средостения любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага опухолей средостения.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива опухолей средостения;
- Как основной метод лечения она показана при распространенных формах опухолей средостения, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

4) Принципы хирургического лечения

Хирургический метод лечения является основным для локализованного процесса и эпителиоидного типа опухоли. Как и при других видах опухолей хирургический метод лечения направлен на удаление опухолевого проявления болезни. Целью циторедукции при мезотелиоме плевры является «максимально возможное макроскопическое удаление» опухоли. Иными словами необходимо удаление всех «видимых» проявлений заболевания. Операция типа R0 представляется сомнительной. Вариантами выбора объема оперативного лечения являются: 1) плеврэктомия/декортикация с медиастинальной лимфодиссекцией с/без резекцией перикарда +/- диафрагмы с их реконструкцией и 2) экстраплевральная пневмонэктомия (далее – ЭПП) с резекцией легкого, плевры, перикарда и диафрагмы или без нее.

- **Рекомендуется** пациентам с ранними стадиями эпителиоидной мезотелиомы плевры I-IIIА (без N2) проведение экстраплевральной пневмонэктомии (далее – ЭПП) с резекцией перикарда и диафрагмы или без нее, которая считается более оптимальной с онкологической точки зрения, хотя и сопряжена с большим числом осложнений и послеоперационной смертности – до 7%. Декортикация в данном случае считается более безопасной (2-3%

послеоперационных осложнений и смертности). Однако, выбор объема операции зависит от многих факторов в каждом конкретном случае [16].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: саркоматоидный гистологический тип опухоли и поражение лимфатических узлов N2 являются спорными факторами для хирургического вмешательства. ЭПП с резекцией перикарда и диафрагмы может сопровождаться высокой частотой осложнений и должна выполняться опытными торакальными хирургами. Хирургическое лечение МП проводится при соблюдении критериев отбора, которыми являются: ранняя стадия заболевания и удовлетворительное состояние пациента по ECOG (0-1) (Приложение Г).

- Пациентам с мезотелиомой плевры и удовлетворительным функциональным статусом **рекомендуется** плеврэктомия при любой стадии болезни для купирования постоянного накопления жидкости в плевральной полости, как этап при мультимодальном лечении для достижения максимального лечебного противоопухолевого эффекта и улучшения качества жизни [17].

Уровень убедительности рекомендаций А – (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: плеврэктомия не показала увеличения выживаемости по сравнению с ЭПП, но смогла сократить рецидивы накопления плевральной жидкости лучше, чем плевродез тальком. Parietalная плеврэктомия или плевродез показаны для купирования рецидивирующего плеврита.

- **Рекомендуется** пациентам при клинически значимом перикардите перикардиоцентез с паллиативной целью [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Варианты лечения для контроля злокачественных выпотов перикарда или тампонады должны быть индивидуализированы, чтобы максимально облегчить симптомы болезни. Существует несколько различных методов: чрескожный перикардиоцентез, перикардальный склероз, субкисфойдное перикардальное окно, перикардэктомия или перикардэктомия с помощью торакотомии или торакоскопии с использованием видео оборудования. Дренаживание желательнее у пациентов с внутриперикардальным кровотечением и у пациентов со сгустками гемоперикарда, которые делают дренаживание иглой (перикардиоцентез) трудным или неэффективным. К сожалению, рецидив выпота в полости перикарда встречается в 21-50% случаев [19]

- **Рекомендуется** пациентам при мезотелиоме оболочек яичка орхифуникулэктомия с/без паховой и ретроперитонеальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Локальная резекция стенки оболочки яичка связана с локальной частотой рецидивов в 36%, и для местного контроля часто требуется гемискротэктомия, тогда как местный рецидив после орхидэктомии отмечается у 10,5-11,5% пациентов. Наиболее распространенным вариантом лечения является хирургическое [21]. Поскольку в большинстве случаев злокачественная мезотелиома яичка диагностируется интраоперационно или в результате патоморфологического исследования удаленных образцов, то в случае первоначально выполненной гемискротэктомии на втором этапе объем оперативного вмешательства расширяют до радикального. Вопрос о необходимости пахово-подвздошной лимфодиссекции остается дискуссионным [22].

- **Рекомендуется** пациентам при мезотелиоме перикарда проведение перикардэктомии для паллиативного лечения с целью уменьшения симптомов болезни (затрудненное дыхание, боль в груди, учащенное сердцебиение и усталость) [23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *При частичной перикардэктомии удаляется пораженная часть оболочки сердца, в то время как при полной перикардэктомии удаляется как можно больший объем пораженной оболочки сердца в пределах здоровых тканей. В некоторых случаях эта процедура может увеличить продолжительность жизни пациента [24].*

5) Лучевая терапия [52]:

Показания к лучевой терапии [52, 53]:

- морфологически установленный диагноз злокачественного новообразования;
- при рецидивах, продолженном росте опухоли или прогрессировании заболевания после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения;
- радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием;

- при отказе больного от хирургического лечения;
- при неоперабельности процесса.

Противопоказания к лучевой терапии [53]:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- острые воспалительные заболевания;
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения;
- наличие экссудативного плеврита;
- беременность;
- психические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние больного, активность по шкале Карновского менее 60% или любое иное состояние, препятствующее проведению лечения по мнению врача радиационного онколога или МДГ.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения не используется. При проведении адъювантной лучевой терапии поле облучения обязательно включает париетальную плевру при декорткации легкого, границы хирургических клипс после экстраплевральной пневмонэктомии и участки с возможными остаточными проявлениями. Облучение лимфатических узлов средостения и надключичных зон не рекомендуется.

Послеоперационная ЛТ возможна у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1), с сохранной легочной функцией, при которой пациент не нуждается в кислородотерапии, без признаков почечной недостаточности, при отсутствии отдаленных метастазов.

ЛТ проводится квалифицированными специалистами в специализированных центрах с применением методик IMRT, VMAT, TomoTherapy, которые исключают большую часть легкого из облучения.

Целевая функция лучевой терапии [54]:

- радикальная лучевая терапия;

- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия;
- профилактическая лучевая терапия.

Виды лучевой терапии [55]:

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия);
- корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

Методики лучевой терапии [56]:

- послеоперационная лучевая терапия;
- самостоятельная лучевая терапия в последовательности с химиотерапией.

Способы лучевой терапии [56]:

- 1-мерная лучевая терапия (1D RT);
- 2-х мерная конвенциальная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
- адаптивная лучевая терапия (ART);
- томотерапия на томоаппаратах;
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- стереотаксическая радиотерапия туловища (SBRT);
- интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- протонная лучевая терапия (PRT).

Методы лучевой терапии [57]:

- однофракционная лучевая терапия при SRS - Стереотаксическая радиохирургия (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (ПОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами.

- ультрагипофракционирование при SRT/SBRT - Стереотаксическая радиотерапия туловища (SRT/SBRT) - крупнофракционное облучение от 3-х до 5 фракций РОД от 5,0 до 10,0 Гр ежедневно до СОД 20,0-50,0 Гр. В основном применяется при опухолях диаметром более от 3 см до 5,0, но можно и при небольших опухолях до 3,0 см в наибольшем измерении.
- стандартное фракционирование – классический режим фракционирования: РОД 1,8-2,2 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 40,0-70,0 Гр. Используется в предоперационном, послеоперационном, самостоятельном режиме.

Таблица 9. Основные рекомендуемые дозы лучевой терапии при мезотелиоме плевры.

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
После операции экстраплевральная пневмонэктомия	50,0 - 60,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	6 - 7 недель
После операции плеврэктомия	45,0 - 54,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	5 - 6 недель
После циторедуктивных (R2) резекций	50,0 - 54,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	5 - 6 недель
Паллиативная: с обезболивающей целью на грудную клетку	20,0 - 40,0 Гр	3,0 - 4,0 Гр	1 - 2 недели
Паллиативная: на область асимптомного рецидива	30,0 - 40,0 Гр	3,0 - 4,0 Гр	2 недели
Метастазы в головном мозге или костях	Возможны варианты см пункт: «Методика лучевой терапии при отдаленных метастазах»		

Техническое обеспечение предлучевой подготовки и лучевой терапии [52, 54]:

- Предлучевая топометрическая подготовка может проводиться на рентгеновском диагностическом аппарате, рентгеновском симуляторе, рентгеновском симуляторе с компьютерно-томографической приставкой для СВСТ, компьютерном томографе со специально приспособленной декой стола, компьютерном томографе-симуляторе с функцией виртуальной симуляции.

- Дистанционная лучевая терапия может проводиться на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт (Co^{60}), линейных ускорителях электронов, томоаппаратах, системе протонной терапии (ускоритель, ESS, BTS, систему облучения роботизированный стол). При наличии у ЛУЭ MLC и EPID возможно проведение высокотехнологических методик облучения: 3D-CRT, IMRT, IGRT, ART. При наличии у ЛУЭ OBI для килловольтной визуализации возможно проведение высокотехнологических методик облучения: IGRT, SRS, SRT.
- Интраоперационная лучевая терапия должна проводиться на специальных радиотерапевтических аппаратах для интраоперационного облучения – мини линейных ускорителях или мини бетатронах, доза подбирается индивидуально.
- Обязательно наличие иммобилизационных и фиксирующих приспособлений: специальных фиксирующих досок для термопластических масок и подголовников, стереотаксической рамки для проведения SRS или SRT, подколенников и подстоппников, вакуумных матрасов.
- Наличие программ компьютерного дозиметрического планирования для конвенциональной и высокотехнологичной лучевой терапии (3D CRT, IMRT, SRS, SRT).
- Минимальный или расширенный пакет стандартного дозиметрического оборудования.

Методика лучевой терапии при отдаленных метастазах [53]:

Локальное облучение головного мозга:

- стереотаксическая радиохирurgia (SRS) – РОД 10,0-30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции.

б) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:

Персонал, работающий в отделениях торакальных, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе в операционном блоке, с источниками радиактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по торакальной онкохирургии и/или химиотерапии и/или радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Торакальная онкохирургия», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик абдоминальной онкохирургии и/или химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Для проведения лучевой терапии, специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

7) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);

3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
12. Мультисрезная компьютерная томография органов грудной клетки при мезотелиоме плевры и перикарда;
13. Мультисрезная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства и малого таза при мезотелиоме брюшины;
14. МРТ малого таза при мезотелиоме брюшины;
15. Фибробронхоскопия с биопсией при мезотелиоме плевры;
16. Фиброэзофагогастродуоденоскопия при мезотелиоме брюшины;
17. Колоноскопия при мезотелиоме брюшины;
18. Spiroграфия;
19. УЗИ плевральных полостей при выявлении наличия гидроторакса, асцита или перикардита (для определения объема и характера жидкости, наличия сращений, а также для определения наиболее подходящей точки для пункции или дренирования плевральной, брюшной или перикардальной полости);
20. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, средостения, периферических лимфоузлов);
21. Трансторакальная пункция мезотелиомы плевры, пункция брюшины, перикарда и других локализаций под УЗИ/КТ навигацией;
22. Торакоскопическая биопсия плевры или перикарда, лапароскопическая биопсия брюшины – для верификации;
23. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
24. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
25. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
26. Сцинтиграфию костей всего тела;

27. ЭКГ;

28. ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
8. ProBNP;
9. Прокальцитонин;
10. Антитромбин III, Д-димер;
11. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
12. ИФТ периферической крови;
13. Стандартное –цитогенетическое исследование;
14. Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);
15. Рентгенография придаточных пазух носа;
16. КТ головы, шеи с контрастированием;
17. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
18. МРТ-головного мозга;
19. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
20. Холтеровское – мониторинг ЭКГ;
22. ПЭТ/КТ всего тела**;

* В случае если не было проведено ранее;

** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

8) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

Правила организации деятельности хирургического (торакального онкохирургического) отдела онкологического учреждения

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение) онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

Отделение создается как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) - "онкология", "торакальная онкохирургия", "химиотерапия", "радиология".

Коечная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

Отделения организуются в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с Отделением:

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований <1>;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований <1>;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований <1>;
- эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований <1>;
- клинко-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" <2>;

- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология" <3>;

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и медицинской сестры палатной для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

- смотровой кабинет;
- кабинет заведующего отделением;
- кабинет врачей;
- палаты;
- перевязочную;
- процедурную;
- клизменная;
- сестринскую.

Правила организации деятельности операционного блока

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- мочную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;
- комнату для переодевания одежды;
- комнату временного пребывания пациента после операции;

- стерилизационную;
- протокольную (при наличии более 4-х операционных);
- кабинет старшей медицинской сестры;
- помещение для хранения послеоперационных отходов;
- помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);

Требования к соблюдению мер безопасности: Соблюдение всех санитарных норм и правил хирургического стационара, химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистан.

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

9) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг

заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения операции и/или химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита абдоминальным онкологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение операции и/или химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение хирургической операции и/или курса химио и/или лучевой терапии решается абдоминальным онкохирургом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Вид и режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Вид лечения, терапевтические дозы консервативной и/или лучевой терапии подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о тактике лечения (проведении операции и/или химио- и/или лучевой терапии) принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой химио- и/или лучевой терапии больному(ой) проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

10) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами

исследования, а также повышение качества жизни больного.

Критерии эффективности лечения:

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- **стабилизация** – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- **прогрессирование** – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ,
БРЮШИНЫ И ДРУГИХ
ЛОКАЛИЗАЦИЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Код (ы) МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C45.0	Мезотелиома плевры
C45.1	Мезотелиома брюшины
C45.2	Мезотелиома перикарда
C45.7	Мезотелиома других локализаций
C45.9	Мезотелиома неуточненная
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1184	
МКБ-11	
Код	Название
2C26	Злокачественные новообразования плевры
2C26.0	Мезотелиома плевры
2C26.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования плевры
2C26.Z	Злокачественные новообразования плевры неуточненные
2C51.2	Мезотелиомы брюшины
2C51.20	Мезотелиома брыжейки толстой кишки
2C51.21	Мезотелиома брыжейки
2C51.2Y	Мезотелиома брюшины уточненной локализации
2C51.2Z	Мезотелиома брюшины, неуточненной локализации
2C53.1	Мезотелиома забрюшинного пространства, брюшины или сальника, выходящая за пределы одной и более локализаций
XN54S8	Фиброзная мезотелиома, злокачественная
XN0XV0	Мезотелиома, злокачественная
XN1DX8	Мезотелиома, бифазная, злокачественная
XN0VP5	Эпителиоидная мезотелиома, злокачественная
XN85T6	Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома плевры
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#240969828	

1. Основная часть

- Введение

Мезотелиома – эпителиальная злокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма и характеризующаяся поражением париетальной, висцеральной плевры, брюшины, перикарда и оболочек яичка.

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 30 633 случаев мезотелиомы плевры и 25 371 человек умерли от этого вида рака.

Чаще встречается поражение плевры (80–90%), на втором месте — поражение брюшины (15–20%), а мезотелиома перикарда и оболочек яичка составляет не более 1% [1]. В этиологии мезотелиомы плевры (далее – МП) основную роль играет контакт с асбестом. Риск развития МП в 300 раз чаще лиц, контактирующих с асбестом. Латентный период между первым контактом с асбестом и возникновением опухоли обычно составляет 30–40 лет. Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 60–70 лет [2]. Также в литературе имеются указания на вирусную природу болезни (вирус SV-40), влияние ионизирующего излучения (описаны случаи развития мезотелиомы плевры через 20–30 лет после лучевой терапии лимфогранулематоза) и генетическую предрасположенность [3]. Для мезотелиомы других локализаций таких причинно-следственных связей не доказано.

Частота встречаемости заболевания мезотелиомой среди населения в разных регионах мира весьма неоднородна. Частота выявления мезотелиомы в США и Канаде отлична от Австралии, Франции и Великобритании, где количество заболевших значительно выше и продолжает увеличиваться [4]. Например, в Австралии в 2000 г. было выявлено 60 случаев на миллион у мужчин и 11 случаев на миллион у женщин. В Европе частота возникновения МП составляет 18–20 случаев на миллион в год с большой территориальной вариацией. В Японии – 7 : 1 000 000 жителей в год. Пик заболеваемости ожидается в 2020–2025 гг. Мужчины болеют значительно чаще, соотношение полов составляет 6 : 1. В Российской Федерации вопросу эпидемиологии мезотелиом не уделяется должного внимания. Статистических данных по заболеваемости и смертности нет [5].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год заболеваемость злокачественной мезотелиомой на 100 тыс населения составляет 0,2. В 2023 году впервые выявлены всего 56 больных злокачественной мезотелиомой. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 14,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом злокачественная мезотелиома,

подтвержденным морфологически составляет 87,5%. 19,6% случаев выявлен в I-II стадиях заболевания, 39,3% - в III стадии и 21,4% - на IV стадии. В начале 2024 года с злокачественной мезотелиомой под диспансерным наблюдением состояли 280 больные и болезненность составлял 0,8 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при злокачественной мезотелиомы в республике составляет 28,6% и 1-годовая летальность – 25,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от злокачественной мезотелиомы умерло 32 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 0,1.

2) Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития[58].

Собственно профилактика подразделяется на:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [59].

Профилактика — основное направление медицины и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического, архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями[60].

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение

болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [60].

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F)

(от лат. *rehabilitatio*, восстановление) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [63].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [64].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

3) Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни [62]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья [62]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность

профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [61].

2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления [61].
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию** [61].

Пререабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

I этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;

II этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

III этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в т.ч. в условиях санаторно-курортных организаций).

2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

1. Первичная профилактика (предупреждение заболевания)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304374/>)

Основной целью является **предотвращение воздействия асбеста**, который признан ведущим фактором риска мезотелиомы плевры:

- **Запрет или ограничение использования асбеста** в строительстве, промышленности.
- **Средства индивидуальной защиты** (маски, респираторы) для рабочих, контактирующих с асбестом.
- **Замена асбеста на безопасные материалы.**
- **Просветительская работа** среди работников, подвергающихся риску.

📖 *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100C. Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite and Anthophyllite). IARC, 2012.*

2. Вторичная профилактика (раннее выявление)

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23050525/>)

Цель – выявить мезотелиому на ранних стадиях у лиц, подвергшихся воздействию асбеста:

- **Регулярное медицинское наблюдение** за группами риска (например, бывшие работники асбестовых производств).
- **Использование биомаркеров:** например, *soluble mesothelin-related peptides (SMRP)*, *osteopontin*, *fibulin-3*.
- **Лучевые методы диагностики** – низкодозовая КТ (LDCT) может применяться у лиц с высоким риском.

📖 *Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. "Fibulin-3 as a Blood and Effusion Biomarker for Pleural Mesothelioma." N Engl J Med. 2012;367(15):1417–1427.*

3. Третичная профилактика (предотвращение осложнений и улучшение качества жизни) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35264891/>)

- **Медикаментозное и хирургическое лечение**, направленное на замедление прогрессирования болезни.
- **Паллиативная помощь:** борьба с болью, дыхательной недостаточностью.
- **Реабилитация:** психологическая поддержка, улучшение качества жизни пациента.

¶ Bailleux C, et al. "Therapeutic options for malignant pleural mesothelioma: current status and future prospects." *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211035529.

Скрининг мезотелиомы плевры (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299403/>)

На сегодня **массовый скрининг не рекомендован** в общей популяции из-за редкости заболевания и отсутствия достаточно чувствительных и специфичных методов. Однако возможен **таргетный скрининг у групп высокого риска**:

- Ежегодная **низкодозовая КТ**.
- Мониторинг **уровней биомаркеров** (SMRP, osteopontin).

¶ Helsinki Criteria 2014. "Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution." *Scand J Work Environ Health.* 2015;41(1):5–15.

3. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специфических профилактических мер не существует.

- **Рекомендуется** при работе на асбестодобывающих предприятиях соблюдать меры индивидуальной защиты от пыли (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315539/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам после проведенного лечения согласно общим принципам проведения онкологического компонента диспансеризации проходить активное динамическое наблюдение с целью выявления ранних признаков прогрессирования заболевания/рецидива: 1-й год – каждые 3 мес, 2-й год – каждые 6 мес с проведением инструментальных исследований (<https://library.mededtech.ru/rest/documents/mesot/>)

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проводятся следующие диагностические исследования:

- 1) клинический и биохимический анализы крови;
- 2) КТ органов грудной клетки/брюшной полости/малого таза (в зависимости от локализации первичной опухоли и метастазов);
- 3) ультразвуковое исследование регионарных лимфоузлов и органов брюшной полости, забрюшинного пространства;

4) электрокардиограмма + эхокардиография при поражении перикарда.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с злокачественной мезотелиомой. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе метаанализах (Steffens D. et al., 2018, и др.) и систематических обзорах (Nicole L. Stout et al., 2017, и Segal R. et al., 2017, и др.) доказано, что различные виды медицинской реабилитации значительно ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре после операции и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов у пациентов с другими злокачественными новообразованиями.

4.1. Предреабилитация

- Рекомендуется проведение предреабилитации всем пациентам с злокачественной мезотелиомой в целях ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции, снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения злокачественной мезотелиомы. Предреабилитация включает физическую подготовку (далее - ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756434/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **C** (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется советовать пациенту увеличить физическую активность за 2 недели до операции в целях снижения сроков пребывания в стационаре и риска развития послеоперационных осложнений, а также повышения качества жизни в послеоперационном периоде (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769776/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **C** (уровень достоверности доказательств - 5)

4.2. Реабилитация после хирургического лечения

4.2.1. Первый этап реабилитации

- Рекомендуется мультидисциплинарный подход при проведении реабилитации данной группы пациентов после хирургического лечения с

включением двигательной реабилитации, психологической поддержки, работы со специалистами по трудотерапии (инструкторами по трудовой терапии) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30505562/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется раннее начало восстановительного лечения, поскольку оно улучшает функциональные результаты после операций в торакальной хирургии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30505562/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется комплекс ЛФК в каждом конкретном случае разрабатывать индивидуально, исходя из особенностей и объема операции (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30505562/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется назначение массажа в раннем послеоперационном периоде, поскольку массаж повышает тонус мышц, улучшает заживление послеоперационной раны, уменьшает болевой синдром и отек, способствует профилактике тромботических осложнений (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502797/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

4.2.2. Второй этап реабилитации

- Рекомендовано использовать методики, направленные на мобилизацию рубцов для профилактики формирования грубых рубцовых изменений, в том числе в глубоких слоях мягких тканей: глубокий массаж, упражнения на растяжку, ультразвуковую терапию с целью размягчения рубцовых изменений (<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-80000-0>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

4.2.3. Третий этап реабилитации

- Рекомендуется выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного

лечения злокачественных новообразований и качество жизни (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5576469/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **C** (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендован массаж для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, слабости (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165967/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **C** (уровень достоверности доказательств - 5)

4.3. Реабилитация после химиотерапевтического лечения

- Рекомендуется раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии, что помогает профилактике мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **B** (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется применение аэробной нагрузки на фоне химиотерапии, что повышает уровень гемоглобина, эритроцитов и снижает длительность лейко- и тромбоцитопении, а также повышает вероятность завершить запланированный курс химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301865/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **C** (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется проведение ЛФК на фоне химиотерапии, что позволяет уменьшать слабость и депрессию. Сочетание ЛФК с психологической поддержкой в лечении слабости и депрессии на фоне химиотерапии более эффективно, чем только медикаментозная коррекция (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253393/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **A** (уровень достоверности доказательств - 1)

- Рекомендуется индивидуально подбирать объем и интенсивность ЛФК на фоне химиотерапии, исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая) и увеличивать интенсивность ЛФК при улучшении общего состояния (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

Уровень убедительности рекомендаций - **C** (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется сочетание аэробной и силовой нагрузки для управления побочными эффектами лечения, повышения толерантности к лечению

[\(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендовано проведение курса массажа медицинского в течение 6 нед после начала химиотерапии, что уменьшает слабость на фоне комбинированного лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044466/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендовано проводить упражнения на тренировку баланса, что более эффективно для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927670/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется назначать 6-недельный курс спортивной ходьбы пациентам с злокачественной мезотелиомой и полинейропатией, вызванной токсическим воздействием химиотерапии, как часть общего комплекса реабилитации с целью контроля клинических проявлений полинейропатии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253393/>).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

- Рекомендуется низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5248614/>).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

- Рекомендуется чрескожная короткоимпульсная электростимуляция в течение 20 мин в день 4 нед для лечения полинейропатии на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549206/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактике мукозитов полости рта на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198431/>).

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)

- Рекомендуется проводить комплекс ЛФК, что снижает частоту развития кардиальных осложнений на фоне химиотерапии

[\(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701106/\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701106/).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

4.4. Реабилитация после лучевой терапии

- Рекомендуется выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни на фоне лучевой терапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445285/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне лучевой терапии, в первую очередь у пациентов с костными метастазами (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24499460/>).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

- Рекомендуется через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447605/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

4.5. Принципы психологической реабилитации пациентов со злокачественной мезотелиомой

- Рекомендуется выполнять информирование пациентов о заболевании, психических реакциях, зоне ответственности в процессе лечения, способах коммуникации с родственниками, медицинским персоналом, способах получения дополнительной информации о своем заболевании или состоянии, способах получения социальной поддержки, что приводит к улучшению качества жизни и исхода заболевания (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4001992/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется добиваться комбинированного эффекта совладающего поведения и воспринимаемой социальной поддержки, что приводит к меньшему

количеству навязчивых и избегающих мыслей до лечения и обеспечивает лучшую психологическую адаптацию через 1 мес после лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12833558/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуются нейропсихологическая реабилитация с проведением клиничко-психологического тренинга (самодиагностика патологических психических реакций; способы совладания со стрессом; отслеживание взаимовлияния психических реакций и физического состояния), что может рассматриваться как основной механизм трансформации стрессовых событий в личный опыт, способствующий социальной и психической адаптации в условиях заболевания и лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3701593/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: чаще всего в научных исследованиях в рамках онкопсихологии встречаются 3 стили совладания среди пациентов со злокачественной мезотелиомой:

1) активное поведенческое преодоление эмоциональных, физических и социальных трудностей, ассоциированных с заболеванием и лечением;

2) активно-познавательное преодоление, включающее в себя отношение, убеждения и размышления о заболевании;

3) преодоление избегания, включающее попытки активного избегания проблем или косвенного снижения эмоционального напряжения с помощью отвлечения внимания.

В целом исследования показывают, что пациенты, которые используют активные (проблемно-ориентированные) стратегии выживания, демонстрируют лучшую адаптацию к заболеваниям, чем те, кто использует пассивные или избегающие стили выживания (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2378543/>).

Пациенты, которые использовали активно-поведенческие методы преодоления трудностей, сообщали о более высоком уровне самооценки и энергии, меньшем количестве физических симптомов и снижении раздражительности и астенизации (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2378543/>).

5. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты со злокачественной мезотелиомой должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей торакального онколога, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными опухолей

средостения. Осмотр пациентов врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами со злокачественной мезотелиомой включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов операции и/или цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов со злокачественной мезотелиомой рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

6. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
- КТ органов грудной клетки/брюшной полости/малого таза (в зависимости от локализации первичной опухоли и метастазов);
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надключичных л/узлов, средостения, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
- электрокардиограмма + эхокардиография при поражении перикарда

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- КТ головы, шеи с контрастированием;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- МРТ-головного мозга;
- Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
- ЭГДФС;
- ЭхоКГ;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

- Физикальное обследование, в том числе МСКТ органов грудной клетки/брюшной полости/малого таза (в зависимости от локализации первичной опухоли и метастазов)/ УЗИ средостения, брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.

- В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием.

- ПЭТ КТ — по показаниям.

- ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних

факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при злокачественной мезателиоме следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений хирургической, цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеванием или фактором риска злокачественной мезателиомы.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ,
БРЮШИНЫ И ДРУГИХ
ЛОКАЛИЗАЦИЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Код (ы) МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C45.0	Мезотелиома плевры
C45.1	Мезотелиома брюшины
C45.2	Мезотелиома перикарда
C45.7	Мезотелиома других локализаций
C45.9	Мезотелиома неуточненная
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1184	
МКБ-11	
Код	Название
2C26	Злокачественные новообразования плевры
2C26.0	Мезотелиома плевры
2C26.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования плевры
2C26.Z	Злокачественные новообразования плевры неуточненные
2C51.2	Мезотелиомы брюшины
2C51.20	Мезотелиома брыжейки толстой кишки
2C51.21	Мезотелиома брыжейки
2C51.2Y	Мезотелиома брюшины уточненной локализации
2C51.2Z	Мезотелиома брюшины, неуточненной локализации
2C53.1	Мезотелиома забрюшинного пространства, брюшины или сальника, выходящая за пределы одной и более локализаций
XN54S8	Фиброзная мезотелиома, злокачественная
XN0XV0	Мезотелиома, злокачественная
XN1DX8	Мезотелиома, бифазная, злокачественная
XN0VP5	Эпителиоидная мезотелиома, злокачественная
XN85T6	Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома плевры
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#240969828	

1. Основная часть

1) Введение

Мезотелиома – эпителиальная злокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма и характеризующаяся поражением париетальной, висцеральной плевры, брюшины, перикарда и оболочек яичка.

- **Общая характеристика нозологии** (ссылка на использованный источник: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=18&types=0)

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 30 633 случаев мезотелиомы плевры и 25 371 человек умерли от этого вида рака.

Чаще встречается поражение плевры (80–90%), на втором месте — поражение брюшины (15–20%), а мезотелиома перикарда и оболочек яичка составляет не более 1% [1]. В этиологии мезотелиомы плевры (далее – МП) основную роль играет контакт с асбестом. Риск развития МП в 300 раз чаще лиц, контактирующих с асбестом. Латентный период между первым контактом с асбестом и возникновением опухоли обычно составляет 30–40 лет. Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 60–70 лет [2]. Также в литературе имеются указания на вирусную природу болезни (вирус SV-40), влияние ионизирующего излучения (описаны случаи развития мезотелиомы плевры через 20–30 лет после лучевой терапии лимфогранулематоза) и генетическую предрасположенность [3]. Для мезотелиомы других локализаций таких причинно-следственных связей не доказано.

Частота встречаемости заболевания мезотелиомой среди населения в разных регионах мира весьма неоднородна. Частота выявления мезотелиомы в США и Канаде отлична от Австралии, Франции и Великобритании, где количество заболевших значительно выше и продолжает увеличиваться [4]. Например, в Австралии в 2000 г. было выявлено 60 случаев на миллион у мужчин и 11 случаев на миллион у женщин. В Европе частота возникновения МП составляет 18–20 случаев на миллион в год с большой территориальной вариацией. В Японии – 7 : 1 000 000 жителей в год. Пик заболеваемости ожидается в 2020–2025 гг. Мужчины болеют значительно чаще, соотношение полов составляет 6 : 1. В Российской Федерации вопросу эпидемиологии мезотелиом не уделяется должного внимания. Статистических данных по заболеваемости и смертности нет [5].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год заболеваемость

злокачественной мезотелиомой на 100 тыс население составляет 0,2. В 2023 году впервые выявлены всего 56 больных злокачественной мезотелиомой. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 14,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом злокачественная мезотелиома, подтвержденным морфологически составляет 87,5%. 19,6% случаев выявлен в I-II стадиях заболевания, 39,3% - в III стадии и 21,4% - на IV стадии. В начале 2024 года с злокачественной мезотелиомой под диспансерным наблюдением состояли 280 больные и болезненность составлял 0,8 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при злокачественной мезотелиомы в республике составляет 28,6% и 1-годовая летальность – 25,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от злокачественной мезотелиомы умерло 32 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 0,1.

- Клиническая классификация

Гистологическая классификация мезотелиомы (МКБ-0)

(https://www.niioncologii.ru/sites/default/files/files/mkb-o-3_okonchatelnyj_variant-interaktivnaya_versiya.pdf)

Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3-е изд., 1-й пересмотр. Сост.: Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан. Пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова. СПб.: Вопросы онкологии, 2017. 352 с.

9050/0	Мезотелиома, доброкачественная;
9050/3	Мезотелиома, злокачественная;
9051/0	Фиброзная мезотелиома, доброкачественная
9051/3	Фиброзная мезотелиома, злокачественная;
	Фиброзная мезотелиома, БДУ
	Десмопластическая мезотелиома
	Саркомоподобная мезотелиома
	Веретеночклеточная мезотелиома
9052/0	Эпителиоидная мезотелиома, доброкачественная;
	Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома,
	Доброкачественная мезотелиальная папиллома
9052/3	Эпителиоидная мезотелиома, злокачественная;
9053/3	Мезотелиома, бифазная, злокачественная;
9054/0	Аденоматоидная опухоль, без дополнительного уточнения;

9055/0	Поликистозная мезотелиома, доброкачественная; (C48._)
9055/1	Кистозная мезотелиома, без дополнительного уточнения (C48).

Стадирование мезотелиомы плевры по TNM

Для определения стадии заболевания используется классификация, предложенная Международной группой по изучению мезотелиомы (IMIG) (AJCC, 8-е изд. – 2017 г.). Стадирование по TNM применимо только к мезотелиоме плевры (табл. 10). Несмотря на то, что выпот в плевральной полости при МП встречается у 40–70 % пациентов, при стадировании наличие плеврита не учитывается [6].

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 плевры, либо медиастанальной плевры, либо диафрагмальной плевры;
T2	– опухоль прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: – 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: – инвазия во внутригрудную фасцию; – инвазия в жировую ткань средостения; – единичный опухолевый узел, прорастающий в мягкие ткани грудной клетки – поражение перикарда, но без прорастания на всю толщу.
T4	– местно-распространенный, но технически нерезектабельный процесс. Опухоль прорастает все поверхности париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: – 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;

	<ul style="list-style-type: none"> – 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.
Регионарные лимфатические узлы:	
Nx	– региональные лимфатические узлы не могут быть оценены;
N0	– нет метастазов в региональных лимфатических узлах;
N1	– метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения, 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.
Отдаленные метастазы:	
M0	– нет отдаленных метастазов;
M1	– есть отдаленные метастазы (печень, паренхима легких, кости, головной мозг).

Для мезотелиомы брюшины регионарными лимфатическими узлами являются забрюшинные лимфатические узлы. Для мезотелиомы оболочек яичка регионарными лимфатическими узлами являются паховые и подвздошные лимфатические узлы.

Таблица 10. Группировка мезотелиомы плевры по стадиям

Стадия	T	N	M
Ia	1	0	0
Ib	2–3	0	0
II	1–2	1	0
IIIА	3	1	0
IIIВ	1–3	2	0

	4	Любая	0
IV	Любая	Любая	1

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M) применяют дополнительную градацию:

PUL – легкое	PER – брюшная полость
MAR – костный мозг	BRA – головной мозг
OSS – кости	SKI – кожа
PLE – плевра	LYM – лимфатические узлы
ADP – почки	SADP – надпочечники
HEP – печень	OTH – другие

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставится «с», а при патогистологической классификации – «р». Требования к определению категории pT, pN ,pM аналогичны таковым для категории cT, cN, cM.

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативной (симптоматической) операции, паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии/трепанобиопсии опухоли/лимфатического узла;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения (паллиативного или симптоматического оперативного лечения);

– Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

Диагностические критерии постановки диагноза: Диагностические критерии – патогномоничных симптомов нет. Скрининговых программ для выявления мезотелиомы не существует. Диагностика мезотелиомы плевры сложная, особенно в плане дифференциального диагноза с метастазами рака молочной железы, легкого, почки, толстой кишки, яичников по плевре; с поражением плевры синовиальной саркомой и др. Основную роль в этиологии мезотелиомы плевры играет контакт с асбестом. У лиц контактирующих с асбестом, риск развития мезотелиомы плевры в 300 раз выше.

Жалобы и анамнез:

Мезотелиома плевры имеет тенденцию к локорегионарному росту, чаще ограничиваясь гемитораксом. Рост мезотелиомы обычно медленный, поэтому симптомы появляются уже в поздней стадии заболевания. Часто в плевральной полости выявляется жидкость, что, как правило, является первой причиной обращения к врачу. Типичными симптомами болезни являются: одышка и боли на стороне поражения, реже встречаются кашель, осиплость голоса, синдром Горнера, синдром сдавления верхней полой вены. Заболевание не только распространяется на противоположную сторону грудной клетки, но и метастазирует в печень (31,9 %), почки и надпочечники (31 %), селезенку (10,8 %), щитовидную железу (6,9 %), головной мозг (3 %), кости (3 %) [7].

Для мезотелиомы брюшины характерны увеличение живота в объеме за счет асцита и болевой синдром в брюшной полости без четкой локализации, склонность к запорам.

Метастазы мезотелиомы брюшины могут обнаруживаться в регионарных лимфоузлах, легких, печени (чаще по капсуле), кишечнике, яичниках, головном мозге, костном мозге, перикарде и миокарде.

При мезотелиоме оболочек яичка на первый план выходит гидроцеле.

При мезотелиоме перикарда специфических симптомов нет, клиника схожа с хронической сердечной недостаточностью. Беспокоят потеря аппетита, общая слабость, тупые боли в грудной клетке, сухой кашель, анемия, повышение температуры тела, учащенное сердцебиение. Мезотелиома может локализоваться в перикарде или диффузно охватывать сердце. Опухоль может проникать в миокард, предсердия, коронарные пазухи, коронарные артерии и проводящую

систему сердца. Может давать метастазы в регионарные лимфатические узлы и легкие (30-50%).

Физикальное обследование:

Осмотр, пальпация, перкуссия грудной клетки, брюшной полости, аускультация легких, живота.

Отставание дыхательной экскурсии на стороне поражения, Выбухание межреберных промежутков на стороне поражения, укорочение легочного тона, ослабление голосового дрожания и дыхания на пораженной стороне с большой степенью вероятности свидетельствуют о наличии значимого количества жидкости в плевральной полости. При асците наблюдается увеличение живота, наличие асцита, притупление перкуторного звука, снижение перистальтики кишечника

Лабораторные исследования:

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый как минимальный диагностический объем обследования с целью определения функциональных возможностей организма и выявления негативных явлений (например для диагностики анемии смешанного генеза, лейкоцитоза, тромбоцитоза) [8]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять: анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму (характерна коагулопатия с повышенной свертываемостью) для исключения сопутствующей патологии и как минимальный диагностический объем обследования с целью определения функциональных возможностей организма [9]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Для мезотелиомы оболочек яичка не характерно повышение лактатдегидрогеназы*

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять общий (клинический) анализ мочи для выявления скрытых отклонений, которые могут послужить поводом провести более тщательное обследование. Этот анализ входит в минимальный диагностический объем обследования [10].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять определение уровня альфа-фетопротеина и бета-хорионического гонадотропина человека в крови для дифференциального диагноза с герминогенными опухолями и Са-125 у женщин - с опухолями яичника [11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Характерно повышение опухолевого маркера Са-125. Для мезотелиомы оболочек яичка не характерно повышение альфа-фетопротеина и бета-хорионического гонадотропина человека.*

Инструментальные исследования:

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на мезотелиому плевры/брюшины или других локализаций выполнить компьютерную томографию (КТ) с контрастированием области поражения с целью определения распространенности опухолевого процесса, дифференциального диагноза, а также в процессе лечения для оценки эффективности проводимой терапии [12].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *КТ – основной метод в диагностике и стадировании мезотелиомы плевры и мезотелиомы брюшины, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью при оценке опухолевых изменений по плевре и в легком, плеврита. В то же время КТ обладает низкой чувствительностью и специфичностью в оценке статуса медиастинальных лимфатических узлов.*

- Проведение дополнительных методов обследования, таких как сцинтиграфия костей всего тела или магнитно-резонансная томография (МРТ), **рекомендуется** при наличии жалоб у пациента (для МРТ головного мозга) или при I-III стадии болезни для исключения отдаленных метастазов перед операцией. Так же МРТ является информативным в диагностике поражения перикарда и миокарда [13].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *МРТ является методом уточняющей диагностики при оценке местного распространения опухоли. КТ и МРТ играют важную роль в оценке распространенности опухоли по диафрагме, средостению, верхней части грудной клетки. При неинвазивной стадии очень трудно провести различия между T1 и T2.*

- **Рекомендуется** проведение ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой в диагностике поражения плевры и в качестве контроля после проведенного лечения [14].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Иные диагностические исследования

Для точного определения гистологического типа опухоли необходимо проведение биопсии с иммуногистохимическим исследованием. Мезотелиальные клетки могут быть дифференцированы от фибробластических и эпителиальных только при электронной микроскопии и иммунофенотипировании.

- **Рекомендуется** при выявлении поражения плевры выполнить торакоскопическую биопсию или при поражении брюшины – лапароскопическую биопсию с обязательным патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов (ИГХ) для морфологического подтверждения диагноза, определения гистотипа опухоли и выработки адекватной стратегии лечения [9].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *диагностическая торакоскопия является наиболее важным методом диагностики, позволяющим получить необходимое количество материала для последующего морфологического анализа опухоли и визуально оценить характер изменений по плевре. Диагноз может считаться на 100 % доказанным только после ИГХ. Для мезотелиомы характерно наличие ряда маркеров. Позитивные маркеры: кальретинин, антиген WT-1, виментин, мезотелин, D2-40, негативные маркеры: TTF-1, клаудин-4, PЭА.*

По гистологической классификации ВОЗ (1999 г.) злокачественные мезотелиомы делятся на эпителиоидные (до 70 %), саркоматоидные (7–20 %) и смешанные (бифазные, 20–25 %) [15].

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль, одышку, кашель, нехватки воздуха, кровохарканья и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;

- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

- уменьшение опухолевых очагов и метастазов;
- достижение частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса;
- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение продолжительности жизни.

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

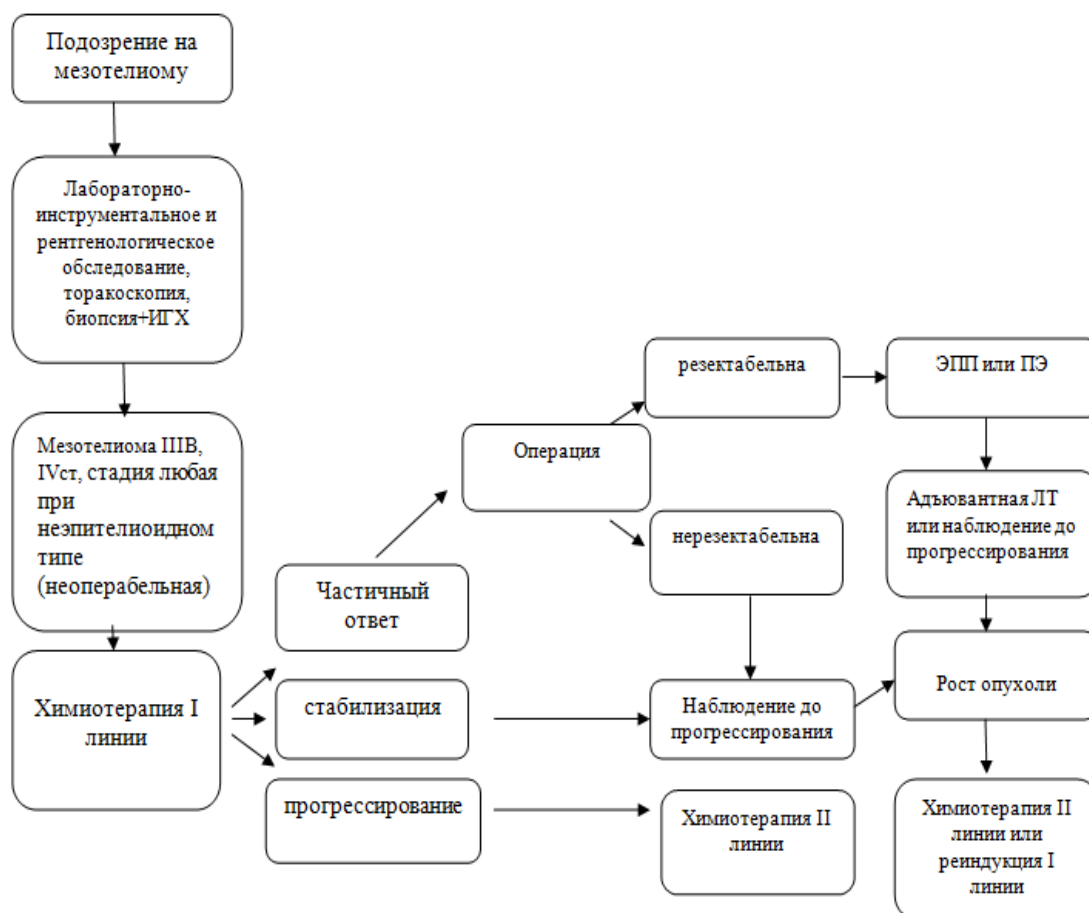


Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры

2) Паллиативное немедикаментозное лечение:

Режим общий;

Диета стол №15 (или с учетом сопутствующих заболеваний).

Паллиативная лучевая терапия [52]:

Показания к лучевой терапии [52, 53]:

- морфологически установленный диагноз злокачественного новообразования;
- при рецидивах, продолженном росте опухоли или прогрессировании заболевания после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения;
- радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием;
- при отказе больного от хирургического лечения;

- при неоперабельности процесса.

Противопоказания к лучевой терапии [53]:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- острые воспалительные заболевания;
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения;
- наличие экссудативного плеврита;
- беременность;
- психические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние больного, активность по шкале Карновского менее 60% или любое иное состояние, препятствующее проведению лечения по мнению врача радиационного онколога или МДГ.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения не используется. При проведении адъювантной лучевой терапии поле облучения обязательно включает париетальную плевру при декорткации легкого, границы хирургических клипс после экстраплевральной пневмонэктомии и участки с возможными остаточными проявлениями. Облучение лимфатических узлов средостения и надключичных зон не рекомендуется.

Послеоперационная ЛТ возможна у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1), с сохранной легочной функцией, при которой пациент не нуждается в кислородотерапии, без признаков почечной недостаточности, при отсутствии отдаленных метастазов.

ЛТ проводится квалифицированными специалистами в специализированных центрах с применением методик IMRT, VMAT, TomoTherapy, которые исключают большую часть легкого из облучения.

Целевая функция лучевой терапии [54]:

- радикальная лучевая терапия;
- паллиативная лучевая терапия;

- симптоматическая лучевая терапия;
- профилактическая лучевая терапия.

Виды лучевой терапии [55]:

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия);
- корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

Методики лучевой терапии [56]:

- послеоперационная лучевая терапия;
- самостоятельная лучевая терапия в последовательности с химиотерапией.

Способы лучевой терапии [56]:

- 1-мерная лучевая терапия (1D RT);
- 2-х мерная конвенциальная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
- адаптивная лучевая терапия (ART);
- томотерапия на томоаппаратах;
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- стереотаксическая радиотерапия туловища (SBRT);
- интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- протонная лучевая терапия (PRT).

Методы лучевой терапии [57]:

- однофракционная лучевая терапия при SRS - Стереотаксическая радиохирургия (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (ПОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами.
- ультрагипофракционирование при SRT/SBRT - Стереотаксическая

радиотерапия туловища (SRT/SBRT) - крупнофракционное облучение от 3-х до 5 фракций РОД от 5,0 до 10,0 Гр ежедневно до СОД 20,0-50,0 Гр. В основном применяется при опухолях диаметром более от 3 см до 5,0, но можно и при небольших опухолях до 3,0 см в наибольшем измерении.

- стандартное фракционирование – классический режим фракционирования: РОД 1,8-2,2 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 40,0-70,0 Гр. Используется в предоперационном, послеоперационном, самостоятельном режиме.

Таблица 11. Основные рекомендуемые дозы лучевой терапии при мезотелиоме плевры.

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
После операции экстраплевральная пневмонэктомия	50,0 - 60,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	6 -7 недель
После операции плеврэктомия	45,0 - 54,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	5 - 6 недель
После циторедуктивных (R2) резекций	50,0 - 54,0 Гр	1,8 - 2,0 Гр	5 - 6 недель
Паллиативная: с обезболивающей целью на грудную клетку	20, 0 – 40,0 Гр	3,0 - 4,0 Гр	1 - 2 недели
Паллиативная: на область асимптомного рецидива	30,0 – 40,0 Гр	3,0 - 4,0 Гр	2 недели
Метастазы в головном мозге или костях	Возможны варианты см пункт: «Методика лучевой терапии при отдаленных метастазах»		

Техническое обеспечение предлучевой подготовки и лучевой терапии [52, 54]:

- Предлучевая топометрическая подготовка может проводиться на рентгеновском диагностическом аппарате, рентгеновском симуляторе, рентгеновском симуляторе с компьютерно-томографической приставкой для СВСТ, компьютерном томографе со специально приспособленной декой стола, компьютерном томографе-симуляторе с функцией виртуальной симуляции.
- Дистанционная лучевая терапия может проводиться на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт (Co^{60}), линейных ускорителях

электронов, томоаппаратах, системе протонной терапии (ускоритель, ESS, BTS, систему облучения роботизированный стол). При наличии у ЛУЭ MLC и EPID возможно проведение высокотехнологических методик облучения: 3D-CRT, IMRT, IGRT, ART. При наличии у ЛУЭ OBI для килвольтной визуализации возможно проведение высокотехнологических методик облучения: IGRT, SRS, SRT.

- Интраоперационная лучевая терапия должна проводиться на специальных радиотерапевтических аппаратах для интраоперационного облучения – мини линейных ускорителях или мини бетатронах, доза подбирается индивидуально.
- Обязательно наличие иммобилизационных и фиксирующих приспособлений: специальных фиксирующих досок для термопластических масок и подголовников, стереотаксической рамки для проведения SRS или SRT, подколенников и подстопников, вакуумных матрасов.
- Наличие программ компьютерного дозиметрического планирования для конвенциональной и высокотехнологичной лучевой терапии (3D CRT, IMRT, SRS, SRT).
- Минимальный или расширенный пакет стандартного дозиметрического оборудования.

Методика лучевой терапии при отдаленных метастазах [53]:

Локальное облучение головного мозга:

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) – РОД 10,0-30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции.

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45

– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с $\text{MHO} \geq 2.0$ (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

3) Паллиативное медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Паллиативная химиотерапия.

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая

подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения. При распространенных формах применяется **паллиативная химиотерапия**.

Паллиативная химиотерапия назначается для уменьшения основной опухоли и метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к паллиативной химиотерапии:

- гистологически верифицированный Мезотелиома плевры, брюшины и других локализаций;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отдаленные метастазы или отдаленных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- отказ пациента от операции;

Противопоказания к паллиативной химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;

- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение).

Относительные противопоказания:

- беременность до 16-18 недель;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Паллиативное лекарственное лечение

При невозможности выполнения оперативного вмешательства при ранней стадии, смешанном или саркоматоидном подтипе и при распространенном опухолевом процессе (III–IV стадии для мезотелиомы плевры) применяется лекарственное лечение (табл. 12).

• **Рекомендуются** следующие режимы первой линии – это платиносодержащие комбинированные режимы с пеметрекседом или гемцитабином или двойная иммунотерапия ингибитором PD-1 и анти-CTLA4:

- 1) Оптимальный режим лекарственного лечения 1-й линии: пеметрексед** + цисплатин** (или карбоплатин**) [31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 для цисплатина и 2-для карбоплатина).

- 2) альтернативный режим лекарственного лечения 1-й линии: гемцитабин** + цисплатин** [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- 3) Комбинация режима пеметрексед** + цисплатин** (карбоплатин**) + таргетный препарат #бевацизумаб [34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 для цисплатина и 2- для карбоплатина).

4) Иммуноterapia ниволумабом и ипилимумабом (особенно предпочтительна для саркоматодного варианта опухоли) [36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: В исследовании III фазы MAPS было показано, что добавление бевацизумаба к ХТ пеметрекседом+цисплатином улучшило как ВБП (9,2 против 7,3 мес, ОР, 0,61, 95% ДИ 0,50–0,75), так и ОВ (18,8 против 16,1 мес, ОР, 0,77, 95% ДИ 0,62–0,95), но привело к увеличению токсичности. Добавление бевацизумаба к режиму GemPt не улучшило показатели ОВ и ВБП у пациентов с МП [37].

Преимущество ИТ в исследовании CheckMate-743 было отмечено у пациентов с неэпителиоидным гистотипом (мОВ 18,1мес против 8,8 мес в группе с ХТ) и с PD-L1-позитивными (> 1%) опухолями (мОВ 18,0 мес при ИТ против 13,3 месяцев при ХТ)

Медиана ОВ при проведении ИТ при эпителиоидном типе МП составила 18,7 мес против 16,5 месяцев в группе с ХТ. Не получено достоверной разницы между двумя лечебными подходами при PD-L1-негативном варианте (мОВ при ИТ составила 17,3 мес против 16,5 месяцев при ХТ). Эти пациенты не получили явного преимущества от комбинированной иммунотерапии, и, таким образом, химиотерапия пеметрекседом с препаратами платины, возможно, с добавлением бевацизумаба, пока остается разумным вариантом первой линии лечения у них.

•**Рекомендуется:** всем пациентам при прогрессировании опухолевого заболевания режимы 2й и последующих линий лечения, указанные в таблице 12 (при условии, что ранее они не применялись) с целью увеличения продолжительности жизни.

Комментарии: Стандартов II и последующих линий не существует. Для мезотелиом других локализаций используются те же режимы лечения, что и для мезотелиомы плевры.

Назначается проведение 6 курсов химиотерапии с последующим динамическим наблюдением. Смена режима химиотерапии должна проводиться только при доказанном прогрессировании заболевания или в случае непереносимости лекарственного лечения. В случае прогрессирования болезни после 6 мес и более от последнего курса химиотерапии желательна реиндукция режима 1-й линии лечения. При раннем прогрессировании (на фоне химиотерапии или менее 6 мес после завершения химиотерапии) назначается вторая линия терапии. Поскольку гемцитабин назначается в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла, а

пеметрексед - только в 1-й день 3-недельного цикла, пеметрексед включает в себя более низкую частоту посещений больницы, что приносит пользу пациентам. Данных о повторном назначении иммунотерапии после длительной ремиссии нет. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры представлен в приложении Б.

Таблица 12. Наиболее распространенные схемы лекарственного лечения мезотелиомы плевры [31]

Схемы лечения	Режим химиотерапии	Длительность	Примечание
RemPt [31]	Пеметрексед** 500 мг/м ² в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.) Цисплатин** 75 мг/м ² в 1-й день	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	Эффективность поддерживающей терапии пеметрекседом не доказана
RemCarb [32]	Пеметрексед** 500 мг/м ² в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	

	<p>пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.)</p> <p>Карбоплатин** АUC-5 в 1-й день (фактическая доза карбоплатина рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения)</p>		
GemPt [33]	<p>Гемцитабин** 1000-1250 мг/м2 в 1, 8 (15) дни</p> <p>Цисплатин** 75 мг/м2 в 1-й день</p>	<p>Каждые 21 день.</p> <p>Максимум 6 курсов</p>	—
PemPt +Bev [34]	<p>Пеметрексед** 500 мг/м2 в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения</p> <p>пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.)</p> <p>Цисплатин** 75 мг/м2 в 1-й день</p>	<p>Каждые 21 день.</p> <p>Максимум 6 курсов</p>	<p>После 6 курсов тройной комбинации проводится поддерживающая терапия бевацизумабом каждые 3 недели до прогрессирования или развития непереносимой токсичности</p>

	Бевацизумаб 7,5-15 мг/кг в 1 день		
RemCarb +Bev [35]	<p>Пеметрексед** 500 мг/м² в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.)</p> <p>Карбоплатин** АUC-5 в 1-й день (фактическая доза карбоплатина рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения).</p> <p>Бевацизумаб 7,5-15 мг/кг в 1 день</p>	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	После 6 курсов тройной комбинации проводится поддерживающая терапия бевацизумабом каждые 3 недели до прогрессирования или развития непереносимой токсичности
Nivo/Iri [36]	<p>Ниволумаб 360 мг в 1-й день каждые 3 нед (допустима доза 240 мг каждые 14 дней или 3мг/кг каждые 14 дней).</p> <p>Ипилимумаб 1 мг/кг в 1-й день каждые 6 нед</p>	Каждые 21 день или каждые 14 дней в зависимости от дозы. Максимум 2 года	Режим является приоритетным для неэпителиоидного гистологического типа и при PD-L1 позитивной опухоли
Gem [38]	Гемцитабин ** 1000-1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	Каждые 21 день.	При невозможности

		Максимум 6 курсов	применения препаратов платины
Rem [39]	Пеметрексед** 500 мг/м ² в 1-й день, с премедикацией фолатом и цианкобаламином для уменьшения токсичности (фолиевая кислота** по 350-1000мкг, начиная с 1-3 недель до первых доз химиотерапии и продолжается на протяжении всей терапии, в среднем 400мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианкобаламин (витамин В12) в дозе 1000мкг внутримышечно в период 1-3 недели до первых доз исследуемой терапии, в среднем не менее, чем за 7 дней и повторяется каждые 9 недель. А также Дексаметазон 8 мг внутримышечно накануне, в день и на следующий день после терапии.)	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	При невозможности применения препаратов платины
Vin [40]	Винорелбин** 25 или 30 мг/м ² 1 раз в неделю (2-я линия лечения)	Максимум 6 курсов	–
GemOX [41]	Гемцитабин** 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни #Оксалиплатин** 80 мг/м ² в 1-й и 8-й дни	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	–
AP [42]	#Доксорубицин** 60 мг/м ² в 1-й день Цисплатин** 60 мг/м ² в 1-й день	Каждые 21 день. Максимум 6 курсов	–

• **Рекомендуется** в качестве II-III линии лечения иммунотерапия #пембролизумабом 200мг в/в капельно каждые 3 недели у пациентов мезотелиомой плевры при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, которая помогает достичь частоту объективных ответов в 22% случаев, а контроль роста опухоли у 76% пациентов, но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость [43].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Медиана общей выживаемости при использовании пембролизумаба при МП достигает 18 месяцев. Также #пембролизумаб зарегистрирован в РФ для солидных опухолей при наличии микросателлитной нестабильности (MSI-high) в опухоли, а при мезотелиоме брюшины этот маркер встречается в 1-2% случаев. Эффективность пембролизумаба при мезотелиоме перикарда и оболочек яичка не изучалась.

- **Рекомендуется** в качестве II-III линии лечения комбинированная иммунотерапия #ниволумабом 3мг/кг внутривенно капельно каждые 14 дней +/- #ипилимуаб 1мг/кг в/в капельно каждые 6 недель при условии, что эта комбинация не применялась в I линии [44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: также в клинических исследованиях изучалась дозировка #ниволумаба 240 мг [45].

- **Рекомендуется** пациентам с эпителиоидной мезотелиомой плевры тримодальная (трехкомпонентная) комбинированная терапия предполагающая 2–4 курса предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством и послеоперационной лучевой терапией [46].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Поскольку ожидается, что хирургическая циторедукция при МП не приведет к резекции R0, показано проводить комбинированную терапию с химиотерапией и / или лучевой терапией. Пациенты с мезотелиомой плевры с трансдиафрагмальным заболеванием, мультифокальной инвазией в грудную стенку или с гистологически подтвержденным поражением контралатеральных средостенных или надключичных лимфатических узлов должны получить неоадьювантную терапию до рассмотрения максимальной хирургической циторедукции; В контексте комплексного лечения, до или после операции можно назначать от четырех до шести циклов химиотерапии; комбинированное лечение позволяет обеспечить медиану общей выживаемости, равную 43,3 мес, и 2-летнюю выживаемость 77 %. [47]. Таргетная терапия бевацизумабом и иммунотерапия не используются в неоадьювантном режиме.

- **Рекомендуется** пациентам адьювантная химиотерапия после ЭПП и радикальной плеврэктомии при мезотелиоме плевры с метастазами в л/у (N1), после циторедуктивной перитонэктомии при мезотелиоме брюшины для продления жизни пациентов [48].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Если планируется адъювантная химиотерапия, необходимо убедиться, что пациент сможет пройти это лечение после радикальной операции по поводу мезотелиомы плевры. Химиотерапия после операции должна начаться не позднее, чем через 3 месяца [49]. Если считается, что пациент находится на грани операбельности, например, с плохим состоянием показателей функционального статуса по шкале ECOG, то, может быть, более целесообразным начать лечение с неoadъювантной химиотерапии, учитывая, что функциональный статус будет ухудшаться непосредственно после операции независимо от объема операции.

После орхифуникулектomie при мезотелиоме оболочек яичка и перикардэктомии при мезотелиоме перикарда вопрос об адъювантной химиотерапии решается индивидуально.

13-таблица. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Противоопухолевое средство, антиметаболит	Пеметрексед	в/в 1 раз в 3 недели	A
Противоопухолевое средство, цитостатик	Цисплатин	в/в – 1 раз в 3 недели	A
Противоопухолевое средство, цитостатик	Карбоплатин	в/в – 1 раз в 3 недели	A
Противоопухолевое средство, цитостатик	Гемцитабин	в/в – 1,8 дни – в 3 недели	A
Таргетный препарат	Бевацизумаб	в/в – 1 раз в 3 недели	A
Противоопухолевое средство, цитостатик	Винорельбин	в/в – 1,8,15 дни - 1 раз в 4 недели	B
Противоопухолевое средство, цитостатик, антрациклиновый антибиотик	Доксорубицин	в/в – 1 раз в 3 недели	C
Иммуноонкологический препарат	Ниволумаб	в/в – 1 раз в 2 недели	A

Иммуноонкологический препарат	Ипилимумаб	в/в – 1 раз в 6 недель	А
Иммуноонкологический препарат	Пембролизумаб	в/в – 1 раз в 3 недели	А

14-таблица. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов	памидроновая кислота	90мгв/в 4-часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	В
	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
Ингибитор костной резорбции из группы моноклональные антитела	деносумаб	120 мг подкожно	А
Антибактериальная препараты	Цефазолин	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 3 раза в день, 7 дней	А
	Цефтазидим	100мг, по 100мг в/м 3 раза в день, 7 дней	А
	Цефтриаксон	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней	А
	Цефуроксим	натрия 1,0гр, по 1,0гр в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Цефепим	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Имипенем + циластатин	500мг, по в/м 2 раза в день, 5-7 дней	С
	Амикацин	500мг, из расчета 10мг/кг в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Ципрофлоксацин	100мг, по 100мг в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней	С
	Офлоксацин	0,2гр, по 0,2 гр в/в 2 раза в день, 7 дней	С
	Метронидазол	100 мл, по 100 мл в/в 2 раза в день, 5 дней	С

Противогрибковые препараты	Флуконазол	100 мг, по 100мг в/в – однократно	А
Плазмозаменяющие препараты	Гидроксиэтилкрахмал	200мл, по 500 мл в/в 1 раз в день до 3 дней	В
	Декстран	400мл, по 400 мл в/в 2 раза в день 2 – 3 дня	В
Препараты парентерального питания	Комплекс аминокислот для парентерального питания	500мл, по 500мл в/в 1 раз в день, 5 – 7 дней	В
	Декстроза	5% - 400мл, по 400мл в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней	А
Препараты регидратационной терапии	Натрия хлорид 0,9% - 400мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней	0,9% - 400мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней	А
Аналгетические препараты	Кетопрофен	1мл, по 1 мл, в/м 2 – 3 раза в день 5 – 7 дней	А
	Диклофенак натрия	в/м 2 – 3 раза в день 7 – 10 дней	В
	Трамадола гидрохлорид	1 мл, по 1мл в/м 2 – 3 раза в день	В
Гормональные препараты	Преднизолон	30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день 1 – 5 дней	А
	Дексаметазон	4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день 1 – 5 дней	А
	Инсулин человеческий	40 ЕД, 4 – 6 ЕД 1 раз в день 2 – 10 дней	С
Спазмолитики	Дротоверин	2,0 мл, по 2,0 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней	С
	Платифиллина гидротартарат	1,0 мл, по 1 мл в/м, в/в 1-3 раза в день 1-7 дней	А
Бронхолитики	Аминофиллин	10мл, по 6 – 10мг/кг/сут в/м 3 раза в день, 10 дней	С
	Теофиллин	0,2гр, по 0,2 гр per os 2 – 4 раза в день, 10 – 15 дней	С
Антикоагулянты	Надропарин кальция	0,3 мл, по 0,3 мл 1 раз в день п/к	С
	Эноксапарин натрия	0,2 мл, по 0,2 мл 1 раз в день п/к	А

	<u>Гепарин</u>	<u>10тысЕД, по 5000-10000</u> <u>ЕД в/в или п/к 1 раз в день</u>	В
Муколитики	Бромгексин	8 мг, по 8 мг per os 3 раза в день, 7 – 10 дней	С
	Амброксол	2 мл, по 2 мл в/м, 3 раза в день, 7 – 10 дней	В
Противорвотные средства	Ондансетрон	4мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 мг в/в, в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней	А
	Метоклопрамид	10 мг, по 10 – 20 мг в\м, в/в 1 – 2 – 3 раз в день, 1 – 5 дней	А
Седативные препараты	Тофизопам	50 мг, по 50 мг per os 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней	С
	Неостигмина метилсульфат	1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней	С
Жаропонижающие	Ацетилсалициловая кислота	0,5 гр, по 0,5 гр per os 2 раза в день	А
	Парацетамол	0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день	А
Гемостатики	Аминокапроновая кислота	5% - 100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день, 1 – 5 дней	В
	Этамзилат	12,5% - 2мл, по 2 мл в/м 2 раза в день, 1 – 5 дней	С
	Дицинон	1 мл, по 1,0 мл в/м 1 – 2 раза в день	В
Диуретики	Фуросемид	1% - 2 мл, по 2 мл в/м, в/в 1-3 раза в день, 1 – 5 дней	А
	Спиронолактон	100мг, по 100 мг per os 1 раз в день, 5 – 14 дней	С
Антианемические препараты	Феркайл	50мг - 2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю	С
	Космофер	2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю	С
Гемопоэтические препараты	Филграстим	1 мл – 0,3гр, 5 мг/кг п/к, 1 – 3дня	А
Антигистамины	Дифенгидрамин	1 мл – 10 мг, 10 мг в/м 1 – 2 раз в день	А
	Хлоропирамин	25 мг, по 25 мг per os 3 – 4 раза в день	С

NB! *Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.*

6. Паллиативное хирургическое вмешательство.

Хирургический метод лечения является основным для локализованного процесса и эпителиоидного типа опухоли. Как и при других видах опухолей хирургический метод лечения направлен на удаление опухолевого проявления болезни. Целью циторедукции при мезотелиоме плевры является «максимально возможное макроскопическое удаление» опухоли. Иными словами необходимо удаление всех «видимых» проявлений заболевания. Операция типа R0 представляется сомнительной. Вариантами выбора объема оперативного лечения являются: 1) плеврэктомия/декортикация с медиастинальной лимфодиссекцией с/без резекцией перикарда +/- диафрагмы с их реконструкцией и 2) экстраплевральная пневмонэктомия (далее – ЭПП) с резекцией легкого, плевры, перикарда и диафрагмы или без нее.

- **Рекомендуется** пациентам с ранними стадиями эпителиоидной мезотелиомы плевры I-IIIА (без N2) проведение экстраплевральной пневмонэктомии (далее – ЭПП) с резекцией перикарда и диафрагмы или без нее, которая считается более оптимальной с онкологической точки зрения, хотя и сопряжена с большим числом осложнений и послеоперационной смертности – до 7%. Декортикация в данном случае считается более безопасной (2-3% послеоперационных осложнений и смертности). Однако, выбор объема операции зависит от многих факторов в каждом конкретном случае [16].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *саркоматоидный гистологический тип опухоли и поражение лимфатических узлов N2 являются спорными факторами для хирургического вмешательства. ЭПП с резекцией перикарда и диафрагмы может сопровождаться высокой частотой осложнений и должна выполняться опытными торакальными хирургами. Хирургическое лечение МП проводится при соблюдении критериев отбора, которыми являются: ранняя стадия заболевания и удовлетворительное состояние пациента по ECOG (0-1) (Приложение Г).*

- Пациентам с мезотелиомой плевры и удовлетворительным функциональным статусом **рекомендуется** плеврэктомия при любой стадии болезни для купирования постоянного накопления жидкости в плевральной полости, как этап при мультимодальном лечении для достижения максимального лечебного противоопухолевого эффекта и улучшения качества жизни [17].

Уровень убедительности рекомендаций А – (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *плеврэктомия не показала увеличения выживаемости по сравнению с ЭПП, но смогла сократить рецидивы накопления плевральной жидкости лучше, чем плевродез тальком. Париеальная плеврэктомия или плевродез показаны для купирования рецидивирующего плеврита.*

- **Рекомендуется** пациентам при клинически значимом перикардите перикардиоцентез с паллиативной целью [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Варианты лечения для контроля злокачественных выпотов перикарда или тампонады должны быть индивидуализированы, чтобы максимально облегчить симптомы болезни. Существует несколько различных методов: чрескожный перикардиоцентез, перикардальный склероз, субксифоидное перикардальное окно, перикардэктомия или перикардэктомия с помощью торакотомии или торакоскопии с использованием видео оборудования. Дренаживание желательны у пациентов с внутривнутриперикардальным кровотечением и у пациентов со сгустками гемоперикарда, которые делают дренаживание иглой (перикардиоцентез) трудным или неэффективным. К сожалению, рецидив выпота в полости перикарда встречается в 21-50% случаев [19]*

- **Рекомендуется** пациентам при мезотелиоме оболочек яичка орхифунгулэктомия с/без паховой и ретроперитонеальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Локальная резекция стенки оболочки яичка связана с локальной частотой рецидивов в 36%, и для местного контроля часто требуется гемискротэктомия, тогда как местный рецидив после орхидэктомии отмечается у 10,5-11,5% пациентов. Наиболее распространенным вариантом лечения является хирургическое [21]. Поскольку в большинстве случаев злокачественная мезотелиома яичка диагностируется интраоперационно или в результате патоморфологического исследования удаленных образцов, то в случае первоначально выполненной гемискротэктомии на втором этапе объем оперативного вмешательства расширяют до радикального. Вопрос о необходимости пахово-подвздошной лимфодиссекции остается дискуссионным [22].*

- **Рекомендуется** пациентам при мезотелиоме перикарда проведение перикардэктомии для паллиативного лечения с целью уменьшения симптомов

болезни (затрудненное дыхание, боль в груди, учащенное сердцебиение и усталость) [23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: При частичной перикардэктомии удаляется пораженная часть оболочки сердца, в то время как при полной перикардэктомии удаляется как можно больший объем пораженной оболочки сердца в пределах здоровых тканей. В некоторых случаях эта процедура может увеличить продолжительность жизни пациента [24].

7. Дальнейшее ведение:

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов химио терапии злокачественной мезотелиомы, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

Рентген исследование грудной клетки, УЗИ периферических лимфоузлов, средостения, ОБП, ПМТ, МСКТ грудной клетки, МСКТ/МРТ ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6].

Диспансерное наблюдение за больными в ремиссии:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца; в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев; с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 5 лет.

Методы обследования:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
- КТ органов грудной клетки/брюшной полости/малого таза (в зависимости от локализации первичной опухоли и метастазов);

- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надключичных л/узлов, средостения, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
- электрокардиограмма + эхокардиография при поражении перикарда

8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – уменьшение очагов на 30% и более;
- **прогрессирование** – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- **стабилизация** – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%.

Информация для пациента

Своевременное взаимодействие с вашим лечащим врачом и медицинской сестрой по поводу состояния вашего здоровья, являющееся важной составляющей помощи вашей медицинской команде в защите вас в процессе лечения, настолько безопасно, насколько это возможно. Очень важно, чтобы любые симптомы (побочные явления), связанные с лечением, были выявлены и пролечены в самом начале их проявлений, это поможет предотвратить их переход в более тяжелые степени. Вовремя сообщайте врачу об изменениях в состоянии вашего здоровья.

При осложнениях химиотерапии необходимо связаться с химиотерапевтом.

1. При повышении температуры тела 38 °С и выше:

- начать прием антибиотиков *по рекомендации лечащего врача.*

2. При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта *по рекомендации лечащего врача.*

3. При диарее:

- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку;
- можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар.

Обильное питье.

- принимать *препараты по рекомендации лечащего врача.*

4. При тошноте:

- принимать *препараты по рекомендации лечащего врача.*

Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание:

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 % по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)

Шкала Карновского

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского

100— Состояние нормальное, жалоб нет

90— Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.

80— Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания.

70— Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.

60— Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.

50— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.

40— Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской.

30— Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает.

20 — Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение.

10— Умиравший.

0— Смерть.

10. Список использованной литературы

1. Mesothelioma Types by Location. Mesothelioma.com. <https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/>. Accessed March 12, 2020
2. Carbone M., Kanodia S., Chao A. et al. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11:1246–1262.
3. Brown L.M., Howard R.A., Travis L.B. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;107:2741–2742.
4. Teta M.J., Mink P.J., Lau E. et al. US mesothelioma patterns 1973–2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:525–534.
5. Лазарев А.Ф., Григоруц О.Г., Базулина Л.М. и др. Мезотелиома плевры: этиология, заболеваемость, диагностика, лечение, выживаемость. *Российский онкологический журнал* 2013;5:15–20.
6. Rusch V.W., Chansky K., Kindler H.L. et al. The IASLC Malignant Pleural Mesothelioma Staging Project: proposals for the M descriptors and for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J. Thorac Oncol*, 2016, in press.
7. Finn R.S., Brims F.J.H., Gandhi A. et al. Postmortem Findings of Malignant Pleural Mesothelioma: A Two-Center Study of 318 Patients. *Chest* 2012;142(5):1267–1273.
8. Howard A Gutman. Lung cancer and mesothelioma. Book. Copyright. 2011;2:183-184
9. Van Zandwijk N. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac Dis.* 2013; 5:E254-307
10. Boudville N et al. Mesothelin and kidney function analysis of relationship and implications for mesothelioma screening. *Lung Cancer.* 2011;73(3):320-4
11. Cheng et al. Clinical significance of serum CA125 in diffuse malignant mesothelioma. SpringerPlus. 2016; 5:368.
12. Truong M.T., Viswanathan C., Godoy M.B. et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Role of CT, MRI, and PET/CT in Staging Evaluation and Treatment Considerations. *J Semin Roentgenol* 2013;48(4):323–334.
13. Armato G. et al. Imaging in Pleural Mesothelioma: A Review of the 13th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer.* Author manuscript; available in PMC. 2017; 101: 48–58.
14. Yildirim H. et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2009. – Т. 4. – №. 12. – С. 1480-1484.
15. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. (WHO). Histological typing of lung and pleural tumour. Berlin: Springer, 1999. ISBN: 13978-3-540-65219-9.

16. Flores RM et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:620-626
17. Rintoul R.C., Ritchie A.J., Edwards J.G. et al. MesoVATS Collaborators: Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1118–1127.
18. Girardi L. et al. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: effective therapy for malignant pericardial effusions. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1997;64(5):1422-1428
19. Anderson TM et al. Pericardial catheter sclerosis versus surgical procedures for pericardial effusions in cancer patients. *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino).*2001;42 (3):415-9
20. Plas E et al: Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: review of the literature and assessment of prognostic parameters. *Cancer.* 1998;83:2437-2446.
21. Gupta N.P., Kumar R. Malignant gonadal mesothelioma // *Curr. Treat. Opt. Oncol.* 2002. V. 3 (5). P. 363-367
22. Plas E., Riedl C.R., Pflüger H. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. Review of the literature and assessment of prognostic parameters // *Cancer.* 1998. V. 83. P. 2437-2446.
23. Bang J.H. et al. Surgical experience of pericardial mesothelioma presenting as constrictive pericarditis. *J of Cardiology Cases.*2010;2:e96-98.
24. Bassem et al.Unusual Presentation of a Primary Pericardial Malignant Mesothelioma: Constrictive Pericarditis A Case Report and Review of the Literature. *J Tumor Res.* 2015; 1:1.
25. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221:29-42.
26. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al: Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy *J Clin Oncol.* 2003;21:4560–4567.
27. Helderma R.F.C.P.A., Löke D.R., Kok H.P. et al. Variati on in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review // *Cancers (Basel).* 2019, Jan. 11. Vol. 11, N 1. P. 78. doi: 10.3390/cancers11010078.
28. Kim J., Bhagwandin S., Labow D.M. Malignant peritoneal mesothelioma: a review // *Ann. Transl. Med.* 2017, Jun. Vol. 5, N 11. P. 236.
29. Baratti D. et al. Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:45–53.
30. Isik AF, Sanli M, Yilmaz M, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion chemotherapy in subjects with metastatic pleural malignancies. *Respir Med.* 2013;107:762–7.
31. 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.

32. Castagneto B., Bota M., Aitini E. et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008;19:370–373.

33. Nowak A.K., Byrne M.J., Willianson R. et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87:491–496.

34. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-14.

35. Ceresoli GL et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevasizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013;109:552-558.

36. Baas P., Scherpereel A., Nowak A, Fujimoto N, Peters S. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375-386.

37. Kindler H.L., Karrison T.G., Gandara D.R. et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30:2509–2515. Zalcman G et al.

38. Van Meerbeeck JP et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999;85:2577-2282

39. Taylor P et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3:764-771

40. Muers MF et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): multicentre randomized trial. *Lancet* 2008;371:1685-1894

41. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003;4: 294–297.

42. Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F et al. Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study. *Cancer* 1999; 67: 2984–2987.

43. Popat S, Cunoni-Fontecedro A, Polydoropoulou V, et al. A multicenter randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) vs single agent chemotherapy (CT) for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM)—results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Presented at: 2019 ESMO Congress; September 27 to October 1, 2019. Abstract LBA91.

44. Disselhorst M, Harms E, Van Tinteren H, et al. Ipilimumab and Nivolumab in

the Treatment of Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma: A Phase II Study. *J Thorac Oncol.* 2012;11:S1746.

45. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomized, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:239-253.

46. Bolukbas S., Manegold C., Eberlein M. Safety and efficacy of trimodality therapy in patients undergoing extrapleural pneumonectomy. *Lung Cancer* 2011;71:75–81.

47. Kushalnagar P., Engelman A., Sadler G. Deaf patient-provider communication and lung cancer screening: Health Information National Trends survey in American Sign Language (HINTS-ASL). *Patient Educ Couns* 2018 Jul;101(7):1232–1239.

48. Kepenekian V. et al. RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer.* 2016;65:69-79.

49. Sharkey A.J. et al. How does the timing of chemotherapy affect outcome following radical surgery for malignant pleural mesothelioma? *Lung Cancer.* 2016;100:5-13.

50. Flores RM et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 135:620-626

51. Edward .C. Halperin, David E.Waser, Carlos A. Perez, Luther W. Brady

//Principles and Practice of Radiation Oncology. – 7-thd Edition, Wolters Kluwer Health, 2018.-2338 p.

52. Hansen E.K., Roach M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Springer International Publishing AG, 2018. 937 p.

53. Эрик К. Хансен, Мэк Роач III //Лучевая терапия в онкологии – перевод с английского под редакцией проф. А.В. Черниченко. - ГЭОТАР-Медиа. 2014 – 992 с.

54. Стандарты лучевой терапии под редакцией академика РАН А.Д. Каприна и соавт. – ГЭОТАР-Медиа. 2023 – 387 с.

55. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1.- Москва 2011. – 499 с.

56. John P. Gibbons Khan's The Physics of Radiation Therapy – 6-th Edition, Wolters Kluwer Health, 2020.-592 p.

57. Chance WW, Rice DC, Allen PK, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:149-156.

58. ↑ Профилактика (в медицине) // Большая советская энциклопедия. — М. :

Советская энциклопедия, 1969—1978. — (Большая советская энциклопедия : [в 30 т.] / гл. ред. А. М. Прохоров ; 1969—1978).

59. ↑ [Перейти обратно:1 2 Профилактика](#) : [арх. 19 октября 2022] // Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов. — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.

60. ↑ Социальная гигиена // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.

61. ↑ [Перейти обратно:1 2 Алексеев С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний](#) // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с. ISBN 978-5-91327-352-9. (Текст в электронном виде Архивная копия от 26 января 2021 на Wayback Machine на сайте monographies.ru)

62. ↑ [Перейти обратно:1 2 Katz. D., Ater. A. "«Preventive medicine, integrative medicine and the health of the population»"](#) (PDF). Архивировано (PDF) 27 августа 2010. Дата обращения: 20 июля 2020.

63. ↑ [Реабилитация больных и инвалидов](#) : [арх. 25 сентября 2022] // Большая российская энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2017. (Реабилитация больных и инвалидов // Пустырник — Румчерод. — М. : Большая российская энциклопедия, 2015. — С. 277-278. — (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2004—2017, т. 28). — ISBN 978-5-85270-365-1.).

64. ↑ [Статья 40 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ \(ред. от 03.07.2016\) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» \(с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016\).](#)

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.