

Т.Н. Борисова, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, С.Б. Алиева, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, В.В. Бредер, К.К. Лактионов, Д.Т. Маринов, А.Г. Абдуллаев

Лучевая терапия в мультимодальном лечении больных мезотелиомой плевры. Обзор данных литературы и анализ собственных наблюдений

ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Мезотелиома плевры (МП) остается агрессивным заболеванием с плохим прогнозом и медианой выживаемости, не превышающей 18-20 месяцев, несмотря на использование всех современных подходов в лечении. Лучевая терапия при МП традиционно рассматривается как часть трехмодального подхода. Недостаток надежных рандомизированных исследований привел к отсутствию консенсуса относительно оптимальной радикальной стратегии лечения, и современные рекомендации по лечению МП достаточно противоречивы в отношении использования радиотерапии. Проведен анализ литературы на основе базы данных MedLine, Web of Science. Собственный опыт мультимодального лечения 8 больных МП на основе ретроспективных данных демонстрирует низкий локальный контроль в зоне облучения: изолированный локальный рецидив у 4-х больных в течение 1 года; локальный рецидив в сочетании с отдаленным прогрессированием 4 больных. При однофакторном анализе не выявлено предикторов изолированного локального прогрессирования после адьювантной лучевой терапии в мультимодальном лечении.

Хотя роль лучевой терапии в лечении МП остается неясной, значительные успехи в планировании и проведении лучевой терапии показывают, что длительная выживаемость может быть достигнута у этих пациентов, для которых до недавнего времени считалось целесообразным только паллиативное лечение.

Ключевые слова: обзор; мезотелиома плевры; лучевая терапия; мультимодальное лечение; локальный контроль; выживаемость

Введение

Мезотелиома плевры (МП) — агрессивное заболевание с прогнозом 6-8 мес. без лечения. Ежегодно в Европе от МП умирает около 5000 пациентов, число смертей в Японии в 2015 году превысило 1400 [1, 2]. Заболеваемость МП в мире в настоящее время вышла на плато но, как ожидается, увеличится в период до 2030 года.

Диагностика мезотелиомы плевры сопровождается объективными трудностями при рент-

генологической интерпретации на ранних стадиях. Длительный латентный период и связь с воздействием асбеста означает, что заболевание наиболее часто наблюдается в когорте пожилых пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями, что делает невозможным интенсивное радикальное лечение. Таким образом, лишь незначительная часть пациентов (менее 10%) может рассчитывать на мультимодальное лечение.

В 1980 году впервые было высказано предположение, что для отобранной группы больных МП возможно использовать комбинацию хирургии, химиотерапии и лучевой терапии для достижения локо-регионарного контроля и улучшения результатов выживаемости [3]. Поскольку в настоящее время имеется консенсус относительно необходимости такого мультимодального подхода, стоит вопрос о проведении рандомизированных исследований, определяющих его роль в лечении МП, а также продолжаются дебаты и исследования по его отдельным компонентам.

Лучевая терапия в мультимодальном лечении

Мезотелиома плевры — заболевание, которое оказалось устойчивым к большинству основных лечебных стратегий. В виду инфильтративного характера роста традиционная цель хирургического вмешательства при МП в виде микроскопической полной резекции мало достижима. Неoadьювантная химиотерапия используется для уменьшения распространенности опухоли и профилактики отдаленного прогрессирования, но местный рецидив при мезотелиоме остается значимой клинической проблемой, определяющей прогноз заболевания [4-7]. Таким образом, несмотря на то, что МП традиционно считается радиорезистентной опухолью, послеоперационная лучевая терапия для достижения локального контроля рассматривается как часть мультимодального лечения на протяжении десятилетий. И если накопленный клинический опыт адьювантного облучения определил его безусловно положительную роль в снижении риска локального рецидива, то роль лучевой терапии для общего исхода заболевания не так очевидна (табл. 1).

Таблица 1. Текущие рекомендации использования лучевой терапии в мультимодальном лечении больных мезотелиомой плевры

Рекомендации	Лучевая терапия в мультимодальном лечении	Доказательность
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2015 г. [4]	Лучевая терапия может применяться в адьювантном режиме после операции или химиотерапии, для уменьшения частоты местного прогрессирования. Не используется в качестве стандартного лечения.	II A
European Respiratory Society (ERS) Society of Thoracic Surgeons (ESTS), 2010 г. [5]	Лучевая терапия не рекомендуется после плеврэктомии или декорткации. Послеоперационная лучевая терапия после ЭПП возможна в рамках клинических исследований.	I A
British Thoracic Society (BTS), 2018 г. [6]	Не рекомендуется пред- или послеоперационная лучевая терапия. Не рекомендуется облучение гемиторакса. При локализованной боли, если локализация боли соответствует области поражения, возможно паллиативное облучение.	класс A класс D класс D
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2019 г. [7]	Хирургия как единственный метод лечения недостаточен. Следует назначать дополнительное противоопухолевое лечение (ХТ и/или ЛТ).	качество доказательств: промежуточное; сила рекомендации: сильная
Клинические рекомендации Минздрава России, 2018 г.	Лучевая терапия рекомендуется для уменьшения частоты локальных рецидивов после операции в СД 50-70 Гр, а также в качестве паллиативного метода с обезболивающей целью в СД 20-30 Гр	B III

Исторически радикальным хирургическим вмешательством при МП является экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП), которая представляет собой блочную резекцию как париетальной, так и висцеральной плевры, ипсилатерального легкого, а также перикарда и диафрагмы. В виду отсутствия ипсилатерального легкого, как значимого дозолимитирующего органа, адьювантная лучевая терапия на гемиторакс после ЭПП представляется легко осуществимой. Однако исследователи сталкивались с высокими уровнями лучевой токсичности особенно в условиях 2D-методов лучевой терапии. Ряд исследовательских центров пытались найти решение этой проблемы, и в литературе описаны оригинальные методики, все из которых направлены на локальную эскалацию дозы. Один из таких подходов «селективно-распределенной дозы» первоначально описанный исследователями из Memorial Sloan Kettering в 1980-х гг. как комбинированный фотонно-электронный метод [8]. Еще одна упоминаемая стратегия — «тканещадящая» методика, разработанная исследователями из Brigham and Women's Hospital и Dana-Farber Cancer Institute. Этот подход, известный как метод умеренных доз фотонов, когда на весь гемиторакс подводится 30Гр, и на области повышенного риска локального рецидива доза увеличивается до 54Гр [9]. Анализ структуры рецидивов после подобных методик показал, что, хотя токсичность, связанная с лечением, была приемлемой, частота локальных рецидивов составляла 35% и не зависела от подходов в облучении. Кроме того, наибольшее число рецидивов в зоне «умеренных доз» указывали на то, что они были недостаточны для контроля заболевания. Ретроспективное исследование А.М. Allen et al., в котором сравнивали методики фотонно-

электронной лучевой терапии до 54Гр, показало, что технология облучения не влияет на частоту локального и отдаленного прогрессирования или общую выживаемость, но повышение дозы связано с более низкой частотой рецидивов в поле облучения [10].

Внедрение в клиническую практику новой радиотерапевтической техники и современных технологий облучения позволило использовать конформное облучение при мезотелиоме плевры для уменьшения нагрузки на дозолимитирующие структуры. IMRT относится к усовершенствованному варианту конформной лучевой терапии, который позволяет создавать более гомогенное распределение дозы в сложных объемах мишени, чем может это быть достигнуто с помощью обычных 3D методов. Недостатком IMRT является эффект распределения низкой дозы в значительном объеме здоровых тканей, в частности в единственном оставшемся легком. В исследовании 2007 года объем контралатерального легкого, получающего 20Гр (V20), увеличивался на 7,2% (P<0,01) при использовании IMRT-технологии по сравнению с 3D конформной лучевой терапией [11].

MD Anderson Cancer Center одним из первых опубликовал результаты IMRT после ЭПП [12]. Дозы на гемиторакс (CTV) составили 45-50Гр с IMRT бустом до 60Гр на области высокого риска рецидива. Результаты лечения 28 пациентов были очень обнадеживающими: 9-месячный локальный контроль — 100%. Однако энтузиазм в отношении IMRT после ЭПП снизился после публикации тремя крупными центрами результатов лечения с использованием подобных IMRT-методик в период с 2006 по 2008 г. Частота фатального пульмонита по этим данным составила от 8% до 46% (табл. 2).

Таблица 2. Токсичность IMRT после ЕПП в трехмодальном лечении

	MD Anderson Cancer Center (2007 г.) [13] N= 63	Brigham&Women’s Hospital, Dana-Farber Cancer Institute (2006 г.) [14] N=13	Duke University Medical Centre (2008 г.) [15] N= 13
Режим химиотерапии	Цисплатин/ пеметрексед	Цисплатин/ пеметрексед	Цисплатин/ пеметрексед
IMRT- boost	60Гр	60Гр	55 — 60Гр
Средняя доза на контра-латеральное легкое	< 8,5Гр	<15Гр	< 8Гр
Фатальный пульмонит	9,5%	46%	7,7%

Столь высокие показатели смертности от токсичности хоть и объяснялись высокой суммарной очаговой дозой, интраоперационным введением препаратов платины, однако стало очевидным значимое влияние дозиметрических показателей на контралатеральное легкое, за пороговым уровнем, которых ожидается стадия декомпенсации. Это дало толчок к ужесточению и унификации дозных показателей на единственное контралатеральное легкое, которые стали рекомендуемыми ограничениями дозы после ЕПП: MLD (средняя доза на легкое) < 8Гр (для Северной Америки) и <10Гр (для Европы); V20 < 7%; V5 < 60% [4, 7, 13, 14].

Последовательно выполненные крупные анализы на основе Национальной раковой базы данных США показали, что при лечении мезотелиомы плевры адъювантная лучевая терапия после хирургического вмешательства ассоциировалась с улучшением общей выживаемости. В анализе 2019 г. G.D. Lewis, включающем 24 914 случаев мезотелиомы плевры, в период 2004 — 2013 гг. в 3,1% (762 больных) проведено мультимодальное лечение с адъювантной лучевой терапией. В целом в группе мультимодального лечения медиана выживаемости была выше по сравнению с группой хирургического лечения: 21 мес. и 16 мес. соответственно (p < 0,001) [16]. В исследовании D.V. Nelson 2017 г. из 20 561 больного МП 274 (1,3%) получали трехмодальное лечение. Трехмодальная терапия явилась независимым фактором лучшего прогноза (ОР 0,52), и наибольшую пользу от такого лечения получили больные эпителиоидным подтипом мезотелиомы плевры, медиана общей выживаемости которых была увеличена с 14 до 23 мес. [17]. В 2019 г. теми же авторами выполнен стартификационный анализ на основании данных о лечении 2846 пациентов с МП, из которых 213 (7%) получили адъювантную лучевую терапию. Адъювантное облучение ассоциировалось с улучшением выживаемости у больных с I–II стадиями (ОР 0,52; P=0,035), тогда как для группы с III и IV стадиями болезни такого эффекта не отмечено (P=0,190 и P=0,562 соответственно). Молодой возраст, низкая коморбидность, эпителиоидный вариант опухоли явились факто-

рами лучшего прогноза при многофакторном анализе (p<0,001) [18].

Таким образом, крупнейшие на сегодняшний день ретроспективные анализы показали, что выигрыш в показателях выживаемости при проведении адъювантного облучения после ЕПП можно получить только у отобранной и очень небольшой группы пациентов. Очевидно, что ретроспективные исследования, основанные на данных канцер-регистров, затрудняют экстраполяцию полученных результатов в текущую клиническую практику и существует необходимость в рандомизированных исследованиях, и в 2015 г. были опубликованы результаты единственного на сегодняшний день рандомизированного исследования II фазы (SAKK 17/04) [19]. С 2005 по 2012 гг. были включены 151 пациент, получавших 3 курса неoadъювантной химиотерапии (цисплатин 75 мг/м² и пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели), из которых 113 (75%) выполнена экстраплевральная пневмонэктомия. Больные с полной микроскопической резекцией (R0) включались в дальнейшее исследование, и 54 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы по 27 больных для проведения адъювантной лучевой терапии или динамического наблюдения. Медиана суммарной очаговой дозы была в пределах 55,9Гр, лучевая токсичность определялась развитием пульмонита 3 степени (7%), один больной умер от лучевого пульмонита. Безрецидивная выживаемость статистически не различалась и составила 7,6 мес. (95% ДИ 4,5-10,7) в группе без лучевой терапии и 9,4 мес. (95% ДИ 6,5-11,9) в группе лучевой терапии. Частота изолированных локальных рецидивов в зоне облучения составила 5%, а частота отдаленного прогрессирования — 81%, и клинический исход в основном определялся отдаленным прогрессированием заболевания. Несмотря на тенденцию к повышению безрецидивной выживаемости у больных с облучением гемиторакса, медиана общей выживаемости была аналогична в группе адъювантной лучевой терапии и группе наблюдения: 19,3 против 20,8 мес. соответственно. Таким образом, рандомизированное исследование не позволило убедительно обосновать добавление адъювантной лучевой терапии к ЭПП в мультимодальном

лечении для улучшения результатов лечения. Негативный сценарий в группе адьювантной лучевой терапии также дополнила смерть одного пациента от лучевого пульмонита.

Это исследование впоследствии было тщательно и критически изучено, учитывая его потенциальное влияние на клиническую практику. Подвергались критике медленный набор и большое число исключенных пациентов, значительная распространенность заболевания, гетерогенный характер планирования лучевой терапии, отсутствие дозиметрических данных. Сформировалось мнение, что это исследование следует рассматривать скорее, как неубедительное, чем как отрицательное, и было бы преждевременно полностью исключать адьювантную лучевую терапию из мультимодального лечения МП, основываясь только на этих результатах [20]. Ограничения исследования SAKK 17/04 привели к тому, что многие сообщества радиационной онкологии продолжают выступать за использование адьювантной лучевой терапии после ЭПП, и фактически лучевая терапия остается рекомендуемой лечебной опцией после ЭПП при I–III стадиях заболевания в центрах, имеющих соответствующий технический потенциал [4, 7].

Со времени спорного хирургического рандомизированного исследования MARS [21], когда не было показано преимущества ЭПП в мультимодальном лечении (ОР 2,75, $p=0,016$ и медиана выживаемости с ЭПП — 14,4 мес., без ЭПП — 19,5 мес.), использование ЭПП постепенно сокращалось в пользу органосохранных хирургических подходов. Из-за низкой токсичности и эквивалентной или потенциально более высокой общей выживаемости наблюдается тенденция широкого использования плеврэктомии/декорткикации (П/Д). Такой щадящий хирургический подход имеет высокий риск микроскопически неполных резекций, что дает еще более сильное обоснование адьювантной лучевой терапии, но делает ее очень сложной дозиметрической задачей.

Большая часть исследований, оценивающих результаты IMRT у больных МП с двумя сохраненными легкими, была проведена в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. В ретроспективном исследовании сообщалось о 36 пациентах, получавших IMRT с медианой дозы 46,8 Гр (диапазон 41,4Гр–50,4Гр) после плеврэктомии/декорткикации (56%) или без операции (44%). При приемлемых уровнях токсичности (20% случаев острого пульмонита 3 степени) медиана выживаемости 26 мес. у оперированных пациентов и 17 мес. в неоперабельных случаях [22].

В последующем анализе “паттернов неудач”, изучены результаты IMRT у 67 больных МП, 76% из которых имели III или IV стадию заболе-

вания. Неоадьювантная химиотерапия была проведена 76% пациентов, 37% случаев признаны нерезектабельными, остальным выполнена П/Д. При лучевом лечении использовалась технология IMRT, медиана суммарной дозы составила 46,8Гр. Основной неудачей лечения явился локальный рецидив: показатели 2-летнего локального прогрессирования — 74%. Тем не менее, медиана общей выживаемости во всей группе составила 24 мес., и более длительный безрецидивный промежуток был связан с проведением трехмодальной терапии, по сравнению с группой самостоятельной лучевой терапии без хирургического лечения [23].

Основываясь на разработанных методиках лучевой терапии и с учетом роли мультимодального подхода, в Memorial Sloan Kettering Cancer Center с 2008 г. начато исследование роли IMRT при органосохранном лечении МП. Позже к исследованию присоединился MD Anderson Cancer Center, в общей сложности было набрано 45 пациентов, результаты опубликованы в 2016 г., и исследование известно под названием IMPRINT (Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy) [24]. Всем пациентам проведено не менее 3 курсов химиотерапии: пеметрексед (500 мг/м²) и цисплатин (75 мг/м²) или карбоплатин (AUC, 5 мг) каждые 21 день. Через 4–6 недель 21 больному выполнена П/Д или расширенная П/Д (с резекцией диафрагмы и перикарда), 11 больных признаны неоперабельными. Из хирургической группы 2 больных исключены из дальнейшего исследования в связи с прогрессированием, 3 отказались от облучения, и IMRT проведено 27 пациентам. Объем опухоли определялся на основании данных ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, для учета дыхательных движений выполнялась четырехмерная компьютерная томография. Медиана дозы составила 46,8Гр; (диапазон 28,8Гр — 50,4Гр). Средняя доза на легкие была ограничена 21Гр; V20 ипсилатерального легкого от 37% до 40%; и V20 контралатерального легкого до 7%. Легочная токсичность 3 степени наблюдалась у 2 больных, 2 степени у 6 больных. 2-летние показатели общей выживаемости значительно различались у пациентов с резектабельным и нерезектабельным процессом: 59% против 25%. Медиана общей выживаемости в группе составила 23,7 мес. У большинства пациентов (59%) первым рецидивом явилось локальное прогрессирование в поле облучения, и только R0 резекция являлась значимым предиктором локального контроля.

Полученные данные этого исследования II фазы свидетельствуют о том, что такая методика лечения является безопасной и имеет приемлемую частоту легочной токсичности, но авторы

подчеркивают, что способствует этому 10-летний опыт использования сложной методики лечения, тщательный отбор пациентов, выполнение алгоритма сопутствующей терапии. Поэтому мнение авторов о том, что данный подход стал новой парадигмой лечения местнораспространенной МП, является достаточно спорным исходя из неопределенной эффективности и технической сложности. В настоящее время IMRT после П/Д не рассматривается как лечебная опция в мультимодальном лечении.

Собственный опыт

В НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина за период 1998-2019 г. лучевая терапия в мультимодальном лечении проводилась 8 пациентам с МП, и все наблюдения относятся к периоду до 2010 г. Пациентам выполнялись различные виды хирургического лечения, такие как удаление узловых образований плевры, удаление узловых образований плевры с резекцией прилежащих структур грудной стенки и легкого и плеврэктомия/декортикация (органосохранные операции). Медиана возраста 62 года (диапазон 44 — 72), из 8 пациентов 1 — женщина. Химиотерапия в различных вариантах проводилась всем пациентам. Лучевая терапия как адъювантный этап лечения выполнена 7 пациентам на область максимального распространения опухоли и в 1 случае на гемиторакс после плеврэктомии/декортикации (табл. 3).

Таблица 3. Адъювантная лучевая терапия в мультимодальном лечении

Методика лучевой терапии		N = 8
2D	На область исходно массивного распространения опухоли после вариантов сохранных операций (Медиана СОД 42Гр)	6
3D	На область исходно массивного распространения опухоли после вариантов сохранных операций (СОД 46Гр)	1
	IMRT на гемиторакс после плеврэктомии/декортикации (СОД 36Гр)	1

Медиана дозы для всей группы составила 41,4Гр (диапазон 34 — 48Гр). Легочная токсичность 2 степени отмечена у 4 пациентов. Острая легочная токсичность 3 степени развилась у 1 пациента, и это послужило причиной прекращения лучевой терапии. У всех больных первым этапом прогрессирования болезни стал местный рецидив: изолированный локальный рецидив в зоне облучения у 4 больных, локальный рецидив в сочетании с отдаленным прогрессированием у 4 больных. Медиана времени до прогрессирования составила 8 мес., и все изолированные локальные рецидивы реализовались в течение одного года. При поиске возможных предикторов изолированного локального рецидива при одно-

факторном дисперсионном анализе (за основу взят F-критерий Фишера) не было определено значимости ни одного из изучаемых параметров, включая дозу облучения (табл. 4).

Таблица 4. Предикторные факторы изолированного локального прогрессирования

Параметр	Число больных (прогрессирование)	Медиана	P-value
Возраст (лет)		62	0,675
Методика лучевой терапии	2D — 6 (3) 3D — 2(1)		0,895
Стадия	III-7 (3) IV -1 (1)		0,734
Системное лечение	8 (4)		0,877
Доза лучевой терапии	<40Гр (3)		0,783
	>40Гр (1)		

Таким образом, на основании собственного небольшого опыта использования лучевой терапии в мультимодальном лечении можно высказать мнение, что адъювантное облучение после органосохранных операций в рутинной практике не дало выигрыша в показателях локального контроля. Возможно, использование новых технологий облучения на современном этапе позволило бы реализовать потенциал лучевой терапии в профилактике местного прогрессирования. Однако, современная тенденция сочетания органосохранных операций и лекарственного лечения (бимодального лечения) при МП, хорошо демонстрируется отсутствием случаев адъювантного облучения за последние 10 лет. Не исключено, что использование усовершенствованных подходов в радиотерапии позволят в будущем изменить стандарты лечения МП.

Заключение

Роль лучевой терапии в мультимодальном лечении МП остается неопределенной. Все современные значимые рандомизированные и нерандомизированные исследования при анализе их результатов можно признать спорными или неубедительными. Это дает основание для дальнейшего изучения роли лучевой терапии при МП, и возможно позволит использовать новые лечебные подходы.

Тезисы, озвученные на 14 Международной конференции под эгидой Международной группы по изучению мезотелиомы в 2019 г., позволили обобщить накопленный опыт и очертить перспективы [25]:

1. Лучевая терапия остается важным компонентом лечения мезотелиомы и ее использование продолжает развиваться по мере совершенствования технологии планирования и лечения.
2. Использование лучевой терапии для улучшения локального контроля уже много лет

является распространенным адъювантным методом лечения после экстреплевральной пневмонэктомии.

3. Современные варианты лечения с использованием передовых технологий, включая протонную и интенсивно-модулированную лучевую терапию, томотерапию приводят к новым потенциальным вариантам лечения после сохраненных операций и в нерезектабельных случаях.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Долевое участие: Обработка данных литературы — Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М., Трофимова О.П., Маринов Д.Т., Бредер В.В.

Анализ данных — Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М., Алиева С.Б., Абдуллаев А.Г., Глебовская В.В., Лактионов К.К.

ЛИТЕРАТУРА

- Bakker E., Guazzelli A., Krstic-Demonacos M. et al. Current and prospective pharmacotherapies for the treatment of pleural mesothelioma // *Expert Opin Orphan Drugs*. — 2017. — Vol. 5. — P. 455-465. — <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1325358>.
- Murayama T., Takahashi K., Natori Y., Kurumatani N. Estimation of future mortality from flexural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model // *Am J. Ind. Med.* — 2006. — Vol. 49(1). — P. 1-7. — <https://doi.org/10.1002/ajim.20246>.
- Antman K.H., Blum R.H., Greenberger J.S. et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history // *Am J Med.* — 1980. — Vol. 68. — P. 356-362. — [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90103-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90103-5).
- Baas P., Fennell D., Kerr K.M. et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* — 2015. — Vol. 26(5). — P. 31-39. — <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv199>.
- Scherpereel A., Astoul P., Baas P. et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma // *Eur Respir J.* — 2010. — Vol. 35(3). — P. 479-495. — <https://doi.org/10.1183/09031936.00063109>.
- Woolhouse I., Bishop L., Darlison L. et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma // *Thorax*. — 2018. — Vol. 73(1). — P. 1-30. — <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211321>.
- Kindler H.L., Ismaila N., Armato S.G. et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *J Clin Oncol.* — 2018. — Vol. 36(13). — P. 1343-7133. — <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6394>.
- Mychalczak B., Nori D., Armstrong J.G. et al. Results of treatment of malignant pleural mesothelioma with surgery, brachytherapy and external beam irradiation // *Endocurie Hypertherm Oncol.* — 1989. — Vol. 5. — P. 245.
- Baldini E.H., Recht A., Strauss G.M. et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma // *Ann Thorac Surg.* — 1997. — Vol. 63(2). — P. 334-338. — [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(96\)01228-3](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(96)01228-3).
- Allen A.M., Den R., Wong J.S. et al. Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2007. — Vol. 68(5). — P. 1366-1374. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.02.047>.
- Krayenbuehl J., Oertel S., Davis J.B., Ciernik I.F. Combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumectomy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2007. — Vol. 69(5). — P. 1593-1599. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2370>.
- Ahamad A., Stevens C.W., Smythe W.R. et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest // *Cancer J.* — 2003. — Vol. 9(6). — P. 476-484. — <https://doi.org/10.1097/00130404-200311000-00008>.
- Rice D.C., Smythe W.R., Liao Z. et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* — 2007. — Vol. 69(2). — P. 350-735. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.011>.
- Allen A.M., Czerminska M., Janne P.A. et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2006. — Vol. 65(3). — P. 640-645. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.012>.
- Miles E.F., Larrier N.A., Kelsey C.R. et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2008. — Vol. 71(4). — P. 1143-1150. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.011>.
- Lewis G.D., Dalwadi S.M., Farach A., Butler B. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Pleural Mesothelioma // *Ann Surg Oncol.* — 2019. — Vol. 26(6). — P. 1879-1885. — <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07235-9>.
- Nelson D.B., Rice D.C., Niu J. et al. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis // *J Clin Oncol.* — 2017. — Vol. 35(29). — P. 3354-3362. — <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.8401>.
- Nelson D.B., Rice D.C., Mitchell K.G., Tsao A.S. Defining the role of adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: a propensity-matched landmark analysis of the National Cancer Database // *J Thorac Dis.* — 2019. — Vol. 11(4). — P. 1269-1278. — <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.27>.
- Stahel R.A., Riesterer O., Xyrafas A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2015. — Vol. 16(16). — P. 1651-1658. — [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00208-9).
- Rimner A., Simone C.B., Zauderer M.G. et al. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? // *Lancet Oncol.* — 2016. — Vol.

- 17(2). –P. 43–44. — [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00024-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00024-3).
21. Treasure T., Lang-Lazdunski L., Waller D., et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12(8). — P. 763-772. — [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70149-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70149-8).
 22. Rosenzweig K.E., Zauderer M.G., Laser B. et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2012. — Vol. 83(4). — P. 1278–1283. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.09.027>.
 23. Rimner A., Spratt D.E., Zauderer M.G. et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2014. — Vol. 90(2). — P. 394–401. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.032>.
 24. Rimner A., Zauderer M.G., Gomez D.R. et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma // *J Clin Oncol.* — 2016. — Vol. 34(23). —P. 2761-8. — <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2675>.
 25. MacRae R.M., Ashton M., Lauk O. et al. The role of radiation treatment in pleural mesothelioma: Highlights of the 14th International Conference of the International mesothelioma interest group // *Lung Cancer.* — 2019. — Vol. 132. — P. 24-27. — <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.023>.

Поступила в редакцию 01.06.2020 г.

*T.N. Borisova, S.I. Tkachev, S.M. Ivanov,
S.B. Alieva, O.P. Trofimova, V.V. Glebovckaya,
V.V. Breder, K.K. Laktionov, D.T. Marinov,
A.G. Abdullaev*

**Radiation therapy in multimodal treatment
of patients with pleural mesothelioma.
Literature review and analysis
of own observations**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of
Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary: Pleural mesothelioma (MP) remains an aggressive disease with a poor prognosis and a median survival of no more than 18-20 months, despite the use of all current treatment approaches. Radiation therapy for MP is traditionally used as a part of a three-modal approach in radical treatment. The lack of reliable randomized trials has led to an absence of consensus of the optimal radical treatment strategy and current guidelines for the MP treatment are quite contradictory regarding the use of radiotherapy. A literature based on the MedLine database, Web of Science was analyzed.

Our own experience in multimodal treatment of 8 patients with MP based on retrospective data demonstrates low local control in the irradiated area: 4 patients had isolated local relapse during 1 year; 4 patients had local relapse in combination with distant progression. Univariate analysis had not revealed predictors of isolated local progression after adjuvant radiation therapy in multimodal treatment.

Although the role of radiotherapy in the treatment of MP remains unclear, significant successes in planning and conducting of radiation therapy show, that long-term survival now can be achieved for these patients, for whom, until recently, only palliative treatment had been considered appropriate.

Key words: review; pleural mesothelioma; radiation therapy; multimodal treatment; local control; survival