

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ

**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**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Борисова Татьяна Николаевна, tborisova111@gmail.com

Реферат

Мезотелиома плевры (МП) остается агрессивным заболеванием с плохим прогнозом и медианой выживаемости, не превышающей 18–20 мес, несмотря на использование всех современных подходов в лечении. Лучевая терапия при МП традиционно рассматривается как часть трехмодального подхода. Недостаточность надежных рандомизированных исследований привела к отсутствию консенсуса относительно оптимальной радикальной стратегии лечения, и современные рекомендации по лечению МП достаточно противоречивы в отношении использования лучевой терапии. 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 больных в течение 1 года; локальный рецидив в сочетании с отдаленным прогрессированием у 4 больных. При однофакторном анализе не выявлено предикторов изолированного локального прогрессирования после адъювантной 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 больных МП, для которых до недавнего времени считалось целесообразным только паллиативное лечение.

Ключевые слова: мезотелиома плевры, лучевая терапия, комплексное лечение, локальный контроль, выживаемость

Для цитирования: Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М., Алиева С.Б., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Маринов Д.Т., Абдуллаев А.Г. Лучевая терапия в комплексном лечении больных мезотелиомой плевры. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):9–17.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-9-17

Введение

Мезотелиома плевры (МП) — агрессивное заболевание с прогнозом выживаемости 6–8 мес без лечения. Ежегодно в Европе от МП умирает около 5 тыс. пациентов, число смертей в Японии в 2015 г. превысило 1400 [1, 2]. Заболеваемость МП в мире в настоящее время вышла на плато, но, как ожидается, увеличится в период до 2030 г.

В 1980 г. впервые было высказано предположение, что для отобранной группы

больных МП возможно использовать комбинацию хирургии, химиотерапии и лучевой терапии для достижения локорегионарного 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 продолжают дебаты и исследования по его отдельным компонентам.

Лучевая терапия в комплексном лечении

Мезотелиома плевры — заболевание, которое оказалось устойчивым к большинству основных лечебных стратегий. Из-за инфильтративного характера роста традиционная цель хирургического вмешательства при МП в виде микроскопической полной резекции мало достижима, и местный рецидив остается значимой клинической проблемой, определяющей прогноз заболевания [4–7]. Несмотря на то, что МП традиционно считается радиорезистентной опухолью, послеоперационная лучевая терапия для достижения локального контроля рассматривается как часть комплексного лечения.

Исторически радикальным хирургическим вмешательством при МП является экстроплевральная 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, адъювантная лучевая терапия на гемиторакс после ЭПП представляется легко осуществимой. Однако исследователи сталкивались с высокими уровнями лучевой токсичности, особенно при использовании 2D-методов лучевой терапии. В ряде исследовательских центров пытались найти решение этой проблемы, и в литературе

описаны оригинальные методики, которые направлены на локальную эскалацию дозы. Один из таких подходов — селективно-распределенная доза, первоначально описанный исследователями из Memorial Sloan Kettering в 1980-х гг. как комбинированный фотонно-электронный метод [8]. Еще одна упоминаемая стратегия — тканешающаяся методика, разработанная исследователями из Brigham and Women's Hospital и Dana-Farber Cancer Institute. Этот подход известен как метод умеренных доз фотонов, когда на весь гемиторакс подводится 30 Гр, а на области повышенного риска локального рецидива доза увеличивается до 54 Гр [9]. Анализ результатов показал, что хотя токсичность, связанная с лечением, была приемлемой, частота локальных рецидивов составляла 35 % и не зависела от подходов к облучению. Ретроспективное исследование Allen A.M. et al, в котором сравнивали методики фотонно-электронной лучевой терапии до 54 Гр, показало, что технология облучения не влияет на частоту локального и отдаленного прогрессирования или на общую выживаемость, но повышение дозы обуславливает более низкую частоту рецидивов в поле облучения [10].

Внедрение в клиническую практику новой радиотерапевтической техники и современных технологий облучения позволило использовать конформное облучение при МП для уменьшения лучевой нагрузки на дозолимитирующие структуры. Лучевая терапия с модуляцией интенсив-

Таблица 1

Лучевая токсичность IMRT после ЭПП в трехмодальном лечении

Toxicity of IMRT after EPP in complex treatment

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

ности пучка излучения (IMRT) относится к усовершенствованному варианту конформной лучевой терапии, который позволяет создавать более гомогенное распределение дозы в объемах сложной мишени, чем это может 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 г. объем контралатерального легкого, получающего 20 Гр (V_{20}), 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 в объеме СТВ составили 45–50 Гр при IMRT бустом до 60 Гр на области высокого риска рецидива. Результаты лечения 28 пациентов были очень обнадеживающими: 9-месячный локальный контроль составил 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 гг. Частота фатального пульмонита по этим данным составила от 8 до 46 % (табл. 1).

Столь высокие показатели смертности от лучевой токсичности хотя и объяснялись высокой суммарной очаговой дозой, интраоперационным введением препаратов платины, однако стало очевидным значимое влияние лучевой нагрузки на контралатеральное легкое, за пороговым уровнем которой ожидается стадия декомпенсации. Это дало толчок к ужесточению и унификации дозных ограничений на единственное контралатеральное легкое, которые стали рекомендуемыми после ЭПП: MLD (средняя доза на легкое) < 8 Гр (для Северной Америки) и < 10 Гр (для Европы); $V_{20} < 7$ %; $V_5 < 60$ % [4, 7, 13, 14].

Последовательно выполненные крупные анализы на основе Национальной базы раковых данных США показали, что при лечении МП адъювантная лучевая тера-

пия после хирургического вмешательства ассоциировалась с улучшением общей выживаемости. В анализе Lewis G.D. et al, включающем в общей сложности 24 914 случаев МП, за период 2004–2013 гг. в 3,1 % наблюдений (762 больных) проведено мультимодальное лечение с адъювантной лучевой терапией. В целом, в группе мультимодального лечения медиана выживаемости была выше по сравнению с группой только хирургического лечения — 21 и 16 мес соответственно ($p < 0,001$) [16]. В исследовании Nelson D.B. et al из 20 561 больного МП, 274 пациента (1,3 %) получили трехмодальное лечение. Показано, что оно явилось независимым фактором лучшего прогноза (OR=0,52), и наибольшую пользу от такого лечения получили больные эпителиоидным подтипом МП, медиана общей выживаемости у которых была увеличена с 14 до 23 мес [17]. В 2019 г. теми же авторами выполнен стратификационный 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 (OR = 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 факторами 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 ЭПП 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. Поэтому 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. был включен 151 пациент, получивших 3 курса неoadъювантной химиотерапии (цисплатин 75 мг/м^2 и пеметрексед 500 мг/м^2 в 1-й день каждые 3 нед), из которых 113 (75 %) выполнена экстраплевральная пневмонэктомия. Больные с полной микроскопической резекцией (R_0) 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 55,9 Гр, 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 %, то есть 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 комплексном лечении для улучшения результатов лечения. Негативный сценарий в группе адъювантной 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 дан-

ных. Сформировалось мнение, что это исследование следует рассматривать скорее как неубедительное, чем как отрицательное, и было бы преждевременно полностью исключать адъювантную 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 адъювантной 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 ($OR = 2,75$, $p = 0,016$, 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/декорткации (П/Д). Такой щадящий хирургический подход имеет высокий риск микроскопически неполных резекций, что дает еще более сильное обоснование адъювантной лучевой терапии, но делает ее очень сложной задачей при дозиметрическом планировании.

Большая часть исследований с оценкой результатов 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 41,4–50,4 Гр) после П/Д (56 %) или без операции (44 %). При приемлемых уровнях токсичности (20 % случаев острого пульмонита 3 степени) медиана выживаемости составила 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 заболевания. Неоадъювантная химиотерапия была проведена 76 % пациентов, 37 % случаев признаны нерезектабельными, остальным выполнена П/Д. При лучевом лечении использовалась технология IMRT, медиана суммарной дозы составила 46,8 Гр. Основной неудачей лечения явился локальный рецидив: показатель 2-летнего локального прогрессирования составил 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 в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, с 2008 г. было 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. под названием IMPRINT (Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy) [24]. Всем пациентам проведено не менее 3 курсов химиотерапии: пеметрексед (500 мг/м^2) и цисплатин (75 мг/м^2) или карбоплатин (AUC, 5 мг) каждые 21 день. Через 4–6 нед 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 ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, для учета дыхательных движений выполнялась 4D-компьютерная томография. Медиана дозы составила 46,8 Гр; (диапазон 28,8–50,4 Гр). Средняя доза на легкие была ограничена 21 Гр; V_{20} ипсилатерального легкого — от 37 до 40 %, а V_{20} контралатерального легкого — до 7 %. Легочная токсичность 3-й степени наблюдалась у 2 больных, 2-й 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 резекция R_0 являлась значимым предиктором локального контроля [24].

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 этому способствует накопленный 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 комплексном лечении.

Собственный опыт

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 1998–2019 гг. лучевая терапия в комплексном 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 без и с резекцией прилежащих структур грудной стенки и легкого и П/Д (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.

Таблица 2

Адьювантная лучевая терапия в мультимодальном лечении**Adjuvant radiation therapy in complex treatment**

Методика лучевой терапии		n = 8
2D	На область исходно массивного распространения опухоли после вариантов сохранных операций (медиана СОД 42 Гр)	6
3D	На область исходно массивного распространения опухоли после вариантов сохранных операций (СОД 46 Гр)	1
	IMRT на гемиторакс после плеворэктомии/декорткации (СОД 36 Гр)	1

ли и в 1 случае — на гемиторакс после П/Д (табл. 2).

Медиана дозы для всей группы составила 41,4 Гр (диапазон 34–48 Гр). Легочная токсичность 2-й степени отмечена у 4 пациентов. Острая легочная токсичность 3-й 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

однофакторном дисперсионном анализе (за основу взят F-критерий Фишера) не было определено значимости ни одного из изучаемых параметров, включая дозу облучения (табл. 3).

Таким образом, на основании собственного небольшого опыта использования лучевой терапии в комплексном лечении МП можно высказать мнение, что адьювантное 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 более полный потенциал лучевой терапии в профилактике местного прогрессирования. Однако современная тенденция сочетания органосохранных операций и лекарственного лечения (бимодального лечения) при МП хорошо демонстрируется отсутствием случаев адьювантного облучения за последние 10 лет. Не исключено, что использование усовершенствованных подходов в радиотерапии позволит в будущем изменить стандарты лечения МП.

Таблица 3

Предикторные факторы изолированного локального прогрессирования**Predictor factors for isolated local progression**

Параметр	Число больных (прогрессирование)	p-value
Возраст, лет		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	< 40 Гр (3)	0,783
	> 40 Гр (1)	

Заключение

Роль лучевой терапии в комплексном лечении МП остается неопределенной. Все современные значимые рандомизированные и нерандомизированные исследования на основе анализа их результатов можно признать спорными или неубедительными. Это дает основание для дальнейшего из-

учения роли лучевой терапии при МП, что, 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 экстраплевральной 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.

Вклад авторов

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторах

Борисова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, tborisova111@gmail.com

Ткачев Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Иванов Станислав Михайлович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Алиева Севил Багатуровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Трофимова Оксана Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Глебовская Валерия Владимировна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Лактионов Константин Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Маринов Димитр Тодорович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторных методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Абдуллаев Амир Гуссейнович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник тооракального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Список литературы

1. Bakker E, Guazzelli A, Krstic-Demonacos M, et al. Current and prospective pharmacotherapies for the treatment of pleural mesothelioma. Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5:455-65. DOI: 10.1080/21678707.2017.1325358.
2. 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;49(1):1-7. DOI: 10.1002/ajim.20246.
3. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. Am J Med. 1980;68:356-62. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90103-5.
4. Baas P, Fennell D, Kerr KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):31-9. DOI: 10.1093/annonc/mdv199.
5. 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;35(3):479-95. DOI: 10.1183/09031936.00063109.

6. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73(1):1-30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321.
7. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018. 36(13):1343-83. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6394.
8. Mychalczak B, Nori D, Armstrong JG, et al. Results of treatment of malignant pleural mesothelioma with surgery, brachytherapy and external beam irradiation. *Endocrine Hypertherm Oncol*. 1989;5:245 (Abstr).
9. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(2):334-8. DOI: 10.1016/s0003-4975(96)01228-3.
10. Allen AM, Den R, Wong JS, 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;68(5):1366-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.047.
11. Kraysenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF. 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;69(5):1593-99. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2370.
12. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. *Cancer J*. 2003;9(6):476-84. DOI: 10.1097/00130404-200311000-00008.
13. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2):350-61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.011.
14. Allen AM, Czerninska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):640-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.012.
15. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):1143-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.011.
16. Lewis GD, Dalwadi SM, Farach A, Butler B. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Pleural Mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(6):1879-85. DOI: 10.1245/s10434-019-07235-9.
17. Nelson DB, Rice DC, Niu J, et al. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3354-62. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.8401.
18. Nelson DB, Rice DC, Mitchell KG, Tsao AS. Defining the role of adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: a propensity-matched landmark analysis of the National Cancer Database. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1269-78. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.27.
19. Stahel RA, 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;16(16):1651-58. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00208-9.
20. Rimner A, Simone C.B, Zauderer MG, et al. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? *Lancet Oncol*. 2016;17(2):43-4. DOI: 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;12(8):763-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70149-8.
22. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1278-83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.027.
23. Rimner A, Spratt DE, Zauderer MG, et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):394-401. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.032.
24. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, 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;34(23):2761-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2675.
25. MacRae RM, 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;132:24-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.023.

Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with Pleural Mesothelioma

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

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

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: *pleural mesothelioma, radiation therapy, complex treatment, local control, survival*

For citation: Borisova TN, Tkachev SI, Ivanov SM, Alieva SB, Trofimova OP, Glebovckaya VV, Breder VV, Laktionov KK, Marinov DT, Abdullaev AG. Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with Pleural Mesothelioma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):9-17. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-9-17

Information about the authors:

Vinogradova J.N. <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>.
Ilyin N.V. <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>.
Borisova T.N. <http://orcid.org/0000-0002-5570-684X>.
Tkachev S.I. <http://orcid.org/0000-0001-8965-8172>.
Ivanov S.M. <http://orcid.org/0000-0003-1958-7262>.
Alieva S.B. <http://orcid.org/0000-0002-6835-5567>.
Trofimova O.P. <http://orcid.org/0000-0002-7204-370X>.
Glebovckaya V.V. <http://orcid.org/0000-0002-8062-570X>.
Breder V.V. <http://orcid.org/0000-0002-6244-4294>.
Laktionov K.K. <http://orcid.org/0000-0003-4469-502X>.
Marinov D.T. <https://orcid.org/0000-0002-3094-362X>.
Abdullaev A.G. <https://orcid.org/0000-0003-0104-9087>.