

# Роль лучевой терапии в лечении больных мезотелиомой плевры

Т.Н. Борисова<sup>✉</sup>, 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, Москва, Россия

<sup>✉</sup>tborisova111@gmail.com

## Аннотация

Мезотелиома плевры (МП) остается заболеванием с плохим прогнозом, несмотря на использование последних достижений мультимодального лечения. Лучевая терапия (ЛТ) при МП традиционно используется в нескольких направлениях: в радикальном лечении как часть трехмодального подхода, для снижения риска метастазирования на грудной стенке в местах инвазивных вмешательств и в паллиативном лечении. Недостаток надежных рандомизированных исследований привел к отсутствию консенсуса относительно оптимальной радикальной стратегии лечения. Современные мировые рекомендации по лечению МП противоречивы в отношении использования адъювантной радиотерапии в мультимодальном лечении. Хотя роль ЛТ в лечении МП остается неясной, значительные успехи в ее планировании и проведении показывают, что длительная выживаемость может быть достигнута у тех пациентов, для которых до недавнего времени считалось целесообразным только паллиативное лечение. Профилактическое облучение зон инвазивных вмешательств много лет используется как способ профилактики имплантационного метастазирования. Однако ряд рандомизированных исследований и недавний метаанализ не продемонстрировали пользы от данного лечебного подхода. В связи с редкостью МП, тяжелым статусом пациентов, локализацией опухоли значение ЛТ в паллиативном лечении больных МП остается неоднозначным. Недавние завершённые и запланированные исследования позволяют положительно оценить роль паллиативного облучения и рекомендовать его с целью снижения болевого синдрома.

**Ключевые слова:** мезотелиома плевры, лучевая терапия, адъювантная радиотерапия в мультимодальном лечении, профилактическое облучение зон инвазивных вмешательств.

**Для цитирования:** Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М. и др. Роль лучевой терапии в лечении больных мезотелиомой плевры. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 109–114. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200255

## Review

# The role of radiation therapy in the treatment of patients with pleural mesothelioma

Tatiana N. Borisova<sup>✉</sup>, Sergey I. Tkachev, Stanislav M. Ivanov, Sevil B. Alieva, Oxana P. Trofimova, Valeria V. Glebovskaya, Valeriy V. Breder, Konstantin K. Laktionov, Dimitr T. Marinov, Amir G. Abdullaev

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>tborisova111@gmail.com

## Abstract

Pleural mesothelioma (PM) remains a disease with a poor prognosis, despite the use of the newest achievements of multimodal treatment. Radiation therapy for PM is traditionally used in some directions: in radical treatment as a part of a three-modal approach, for reducing the risk of chest metastasis in areas of invasive interventions and during palliative treatment. The lack of reliable randomized trials has led to an absence of consensus about the optimal radical treatment strategy. Modern global recommendations for the treatment of PM are controversial regarding the use of adjuvant radiotherapy in multimodal treatment. Although the role of radiation therapy in the treatment of PM remains unclear, significant successes in planning and conducting radiotherapy are showing that long-term survival can be achieved for these patients, for whom, until recently, only palliative treatment was considered as appropriate treatment. For many years, preventive irradiation of areas of invasive interventions has been used as a method to prevent implantation metastasis. However, a number of randomized trials and recent meta-analysis have not demonstrated the benefits of this treatment approach. Due to the rarity of PM, the severe state of patients and tumor localization, the importance of radiation therapy in the palliative treatment of patients with pleural mesothelioma remains controversial. Recent completed and planned studies allow to commend the role of palliative radiation and recommend it in order to reduce pain.

**Key words:** pleural mesothelioma, radiation therapy, adjuvant radiotherapy in multimodal treatment, prophylactic irradiation of invasive intervention zones.

**For citation:** Borisova T.N., Tkachev S.I., Ivanov S.M. et al. The role of radiation therapy in the treatment of patients with pleural mesothelioma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 109–114. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200255

## Введение

Мезотелиома плевры (МП) – редкая и агрессивная опухоль с медианой выживаемости 9–16 мес [1]. Заболеваемость МП достигла своего пика примерно в 2004 г. в США, в мире в настоящее время вышла на плато, но, как ожидается, увеличится до 2030 г. в Европе, Австралии и Азии [2]. МП ассоциируется с воздействием асбеста и, имея длительный

латентный период, часто наблюдается в когорте пожилых пациентов с серьезной сопутствующей патологией, которая ограничивает выбор лечения. Объективные трудности при рентгенологической интерпретации на ранних стадиях МП еще более сокращают число пациентов, подлежащих радикальному мультимодальному лечению (МЛ), число которых в итоге не превышает 10% [1].

Таблица 1. Современные рекомендации по использованию ЛТ в МЛ больных МП Table 1. Modern recommendations for the use of radiation therapy (RT) in patients with pleural mesothelioma		
Рекомендации	ЛТ в МЛ	Доказательность
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2015 г. [4]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛТ может применяться в адъювантном режиме после операции или химиотерапии, для уменьшения частоты местного прогрессирования</li> <li>• Не используется в качестве стандартного лечения</li> </ul>	IIA
European Respiratory Society (ERS), Society of Thoracic Surgeons (ESTS), 2010 г. [5]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛТ не рекомендуется после плеврэктомии или декорткации</li> <li>• Послеоперационная ЛТ после ЭПП возможна в рамках клинических исследований</li> </ul>	IA
British Thoracic Society (BTS), 2018 г. [6]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендуется пред- или послеоперационная ЛТ</li> <li>• Не рекомендуется облучение гемиторакса</li> <li>• При локализованной боли, если локализация боли соответствует области поражения, возможно паллиативное облучение</li> </ul>	Класс А Класс D Класс D
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2019 г. [7]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хирургия как единственный метод лечения недостаточна</li> <li>• Следует назначать дополнительное противоопухолевое лечение (химиотерапия и/или ЛТ)</li> </ul>	Качество доказательств: промежуточное; сила рекомендации: сильная То же
Клинические рекомендации Минздрава России, 2019 г.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛТ 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</li> </ul>	VIII

В 1980 г. впервые высказано предположение, что для отобранной группы больных МП возможно использовать комбинацию хирургии, химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ) для достижения локорегионарного контроля и улучшения показателей 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.

Инвазивные процедуры на грудной стенке способствуют имплантации опухолевых клеток в месте вмешательства, что может привести к образованию опухоли. Профилактическая ЛТ (ПЛТ) долгое время использовалась рутинно, но ее применение больше связано с традиционными подходами в лечении, чем с доказанной эффективностью. Недавние большие рандомизированные исследования поставили под сомнение пользу профилактического облучения.

Выраженный болевой синдром является одной из ведущих проблем, ухудшающих качество жизни больных МП, и четкое представление о роли ЛТ в паллиативном лечении позволит использовать ее с максимальной эффективностью.

### ЛТ в мультимодальном лечении

МП – агрессивное заболевание, которое оказалось устойчивым к большинству лечебных стратегий. Ввиду инфильтративного характера роста традиционная цель хирургического вмешательства при МП в виде микроскопической полной резекции малодостижима, и местный рецидив при мезотелиоме остается значимой клинической проблемой, определяющей прогноз заболевания [4–7]. Роль адъювантной ЛТ (АЛТ) в этих условиях остается неясной, и, хотя *in vivo* линии клеток МП демонстрируют большое разнообразие радиочувствительности, включая высокочувствительные линии, данные о клинической эффективности остаются неубедительными (табл. 1). Отсутствие прогресса в лечении больных МП за последние годы иллюстрируется результатами большого ретроспективного итальянского исследования комбинации химиотерапии, хирургического вмешательства и ЛТ в период с 1982 по 2006 г. [8]. Медиана выживаемости рассчитана в течение 2 отдельных временных интервалов (1982–2000 и 2001–2006 гг.) и составила 310 и 340 дней соответственно.

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. Ввиду отсутствия ипсилатерального легкого как значимого дозозимитирующего органа АЛТ на гемиторакс после ЭПП представляется легко осуществимой. Однако исследователи сталкивались с высокими уровнями токсичности, начиная с

2D-методов ЛТ. Ряд центров пытался найти решение этой проблемы, и в литературе описаны оригинальные методики, направленные на локальную эскалацию дозы. Один из таких подходов – селективно-распределенной дозы – представлен исследователями из Memorial Sloan Kettering в 1980-х годах как комбинированный фотонно-электронный метод [9]. Еще одна упоминаемая стратегия – тканещащая методика, разработанная исследователями из Brigham and Women's Hospital и Dana-Farber Cancer Institute. Это подход, известный как метод умеренных доз фотонов, когда на весь гемиторакс подводится 30 Гр и на области повышенного риска локального рецидива доза увеличивается до 54 Гр [10]. Анализ структуры рецидивов после подобных методик показал, что, хотя токсичность, связанная с лечением, приемлема, частота локальных рецидивов составляет 35% и не зависит от подходов в облучении. Ретроспективное исследование, в котором сравнивали методики фотонно-электронной ЛТ до 54 Гр, 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 [11].

Новые радиотерапевтические технологии позволили использовать конформное облучение при МП для уменьшения нагрузки на дозозимитирующие структуры. ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) относится к усовершенствованному варианту конформной ЛТ, позволяющей 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 г. объем контралатерального легкого, получающего 20 Гр (V20), увеличивался на 7,2% ( $p < 0,01$ ) при использовании IMRT-технологии по сравнению с 3D-конформной ЛТ [12].

MD Anderson Cancer Center одним из первых опубликовал результаты IMRT после ЭПП [13]. Дозы на гемиторакс (CTV) составили 45–50 Гр с IMRT бустом до 60 Гр на области высокого риска рецидива. Результаты лечения 28 пациентов очень обнадеживающие: 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).

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 показате-

	MD Anderson Cancer Center (2007 г.) [14], n=63	Brigham & Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute (2006 г.) [15], n=13	Duke University Medical Centre (2008 г.) [16], n=13
Режим химиотерапии	Цисплатин/пеметрексед	Цисплатин/пеметрексед	Цисплатин/пеметрексед
Суммарная очаговая доза, Гр	60	60	55–60
Средняя доза на контралатеральное легкое, Гр	<8,5	<15	<8
Фатальный пульмонит, %	9,5	46	7,7

Исследование, год	n	Химиотерапия	Полная трехмодальная терапия, абс. (%)	Медиана общей выживаемости, мес
L. Krug и соавт., 2009 [17]	77	3 курса: пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>	40 (52)	21,9
EORTC 08031, P. Van Schel и соавт., 2010 [18]	59	3 курса: пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>	37 (63)	18,4
T. Treasure и соавт., 2011 (MARS) [19]	24	3 курса: пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>	8 (33)	14,4
R. Federilo и соавт., 2013 [20]	54	3 курса: пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>	22 (41)	15,5
S. Hasegawa и соавт., 2016 [21]	42	4 курса: пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 60 мг/м <sup>2</sup>	17 (40,5)	19,9

лей на единственное контралатеральное легкое, которые стали рекомендуемыми ограничениями дозы после ЭПП: MLD (средняя доза на легкое) <8 Гр (для Северной Америки) и <10 Гр (для Европы); V20<7%; V5<60% [4, 7, 14, 15].

В соответствии с данными принципами основной лечебной стратегии у пациентов с резектабельной МП служит тримодальная терапия, которая включает индукционную химиотерапию с последующей ЭПП и АЛТ. Данные исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Японии, свидетельствуют о том, что такая стратегия осуществима, однако имеет плохое соотношение риска и пользы и может быть выполнена у малого числа больных (табл. 3).

Последовательно выполненные крупные анализы на основе Национальной раковой базы данных США показали положительное влияние на показатели выживаемости АЛТ после хирургического вмешательства в лечении МП. В анализе 2019 г. G. Lewis и соавт., включающем 24 914 случаев МП, в период 2004–2013 гг. в 3,1% случаев (762 больных) проведено МЛ с АЛТ. В целом в группе МЛ медиана выживаемости выше по сравнению с группой хирургического лечения: 21 и 16 мес соответственно ( $p<0,001$ ) [22]. В исследовании D. Nelson и соавт. 2017 г. из 20 561 больного МП 274 (1,3%) получали трехмодальное лечение. Трехмодальная терапия явилась независимым фактором лучшего прогноза (относительный риск 0,52), и наибольшую пользу от такого лечения получили больные с эпителиоидным подтипом МП, медиана общей выживаемости которых увеличена с 14 до 23 мес [23]. В 2019 г. теми же авторами выполнен стратификационный анализ на основании данных о лечении 2846 пациентов с МП, из которых 213 (7%) получили АЛТ. Адывантное облучение ассоциировалось с улучшением выживаемости у больных с I–II стадиями (относительный риск 0,52;  $p=0,035$ ), тогда как для группы с III и IV стадиями болезни такого эффекта не отмечено ( $p=0,190$  и  $0,562$  соответственно). Молодой возраст, низкая коморбидность, эпителиоидный вариант опухоли явились факторами лучшего прогноза при многофакторном анализе ( $p<0,001$ ) [24].

Таким образом, крупнейшие на сегодняшний день ретроспективные анализы показали, что выигрыш в показателях выживаемости при проведении адывантного 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 и существует необходимость в рандомизированных исследованиях. В 2015 г. опубликованы результаты единственного на сегодняшний

день рандомизированного исследования II фазы (SAKK 17/04) [25]. С 2005 по 2012 г. в нем приняла участие 151 пациент, получавший 3 курса неoadьювантной химиотерапии (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> и пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед), из которых 113 (75%) выполнена ЭПП. Больные с полной микроскопической резекцией (R0) включались в дальнейшее исследование, и 54 пациента рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы по 27 больных для проведения АЛТ или динамического наблюдения. Медиана суммарной очаговой дозы находилась в пределах 55,9 Гр, лучевая токсичность определялась развитием пульмонита 3-й степени (7%), 1 больной умер от лучевого пульмонита. Безрецидивная выживаемость статистически не различалась и составила 7,6 мес (95% доверительный интервал – ДИ 4,5–10,7) в группе без ЛТ и 9,4 мес (95% ДИ 6,5–11,9) в группе ЛТ. 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 аналогична в группе АЛТ и группе наблюдения: 19,3 мес против 20,8 мес соответственно. Таким образом, рандомизированное исследование не позволило убедительно обосновать добавление АЛТ к ЭПП при МЛ. Негативный сценарий в группе АЛТ также дополнила смерть 1 пациента от лучевого пульмонита.

Это исследование впоследствии тщательно и критически изучено вследствие его потенциального влияния на клиническую практику. Подвергались критике медленный набор и большое число исключенных пациентов, значительная распространенность заболевания, гетерогенный характер планирования ЛТ, отсутствие дозиметрических данных. Сформировалось мнение, что это исследование следует рассматривать скорее как неубедительное, чем как отрицательное, и преждевременно полностью исключать АЛТ из МЛ МП, основываясь только на этих результатах [26]. Ограничения исследования SAKK 17/04 привели к тому, что многие сообщества радиационной онкологии продолжают выступать за использование АЛТ после ЭПП, и фактически ЛТ остается рекомендуемой лечебной опцией после ЭПП при I–III стадиях заболевания в центрах, имеющих соответствующий технический потенциал [4, 7].

Со времени спорного рандомизированного исследования MARS [19], не показавшего пользы ЭПП в МЛ (медиана выживаемости с ЭПП – 14,4 мес, без ЭПП – 19,5 мес), использование ЭПП постепенно сокращалось в пользу орга-

Таблица 4. Рандомизированные и ретроспективные исследования ПЛТ инвазивных трактов  
Table 4. Randomized and retrospective studies concerning the use of prophylactic procedure tract RT

Исследование, год	n	Фракционирование	Метастазирование в тракт (PIT/без PIT), %
C. Boutin и соавт., 1995, рандомизированное [31]	40	21 Гр×3 фр.	0/40
E. Low и соавт., 1995, ретроспективное [32]	19	21 Гр×3 фр.	0
L. Cellerinet и соавт., 2004, ретроспективное [33]	58		21
S. Bydder и соавт., 2004, рандомизированное [34]	43	10 Гр×3 фр.	7/10
N. O'Rourke и соавт., 2007, рандомизированное [35]	61	21 Гр×3 фр.	10/13
N. Bayman и соавт., 2017–2019, PIT, рандомизированное [36]	375	21 Гр×3 фр.	3/5
A. Clive и соавт., 2016, SMART, рандомизированное [37]	203	21 Гр×3 фр.	13/16

носохраняющих хирургических подходов. Из-за низкой токсичности и сходной или потенциально более высокой общей выживаемости наблюдается тенденция к широкому использованию плеврэктомии/декорткации (П/Д). Такой щадящий хирургический подход имеет высокий риск микроскопически неполных резекций, что дает еще более сильное обоснование АЛТ, но делает ее очень сложной дозиметрической задачей.

Большая часть исследований, оценивающих результаты IMRT у больных МП с двумя сохраненными легкими, получена 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 пневмонита 3-й степени) медиана выживаемости – 26 мес у оперированных пациентов и 17 мес – в неоперабельных случаях [27].

В последующем анализе «паттернов неудач» изучены результаты IMRT у 67 больных МП, 76% из которых имели III или IV стадию заболевания. Неoadьювантная химиотерапия проведена 76% пациентов, 37% случаев признаны нерезектабельными, остальные выполнены П/Д. При лучевом лечении использовалась технология IMRT, медиана суммарной дозы составила 46,8 Гр. 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 по сравнению с группой самостоятельной ЛТ без хирургического лечения связан с проведением трехмодальной терапии [28].

Основываясь на разработанных методиках ЛТ, в Memorial Sloan Kettering Cancer Center с 2008 г. начато исследование роли IMRT при органосохраняющем лечении МП. Позже к исследованию присоединился MD Anderson Cancer Center. В общей сложности набраны 45 пациентов, результаты опубликованы в 2016 г., исследование известно под названием IMPRINT (Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy) [29]. Всем пациентам проведено не менее 3 курсов химиотерапии: пеметрексед (500 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>) или карбоплатин (AUC, 5 мг) каждый 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 позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой, для учета дыхательных движений выполнялась четырехмерная компьютерная томография. Медиана дозы составила 46,8 Гр (диапазон 28,8–50,4 Гр). Средняя доза на легкие ограничена 21 Гр; V20 ипсилатерального легкого от 37 до 40% и V20 контралатерального легкого до 7%. Легочная токсичность 3-й степени наблюдалась у 2 больных, 2-й степени – у 6 больных. Двухлетние показатели общей выживаемости значимо различались у пациентов с резектабельным и незектабельным 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 исследования II фазы свидетельствуют о том, что такая методика лечения является безопасной, имея приемлемую частоту легочной токсичности, но авторы подчеркивают, что способствуют этому 10-летний опыт использования сложной методики лечения, тщательный отбор пациентов, выполнение алгоритма сопутствующей терапии больных. 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 МЛ.

### Профилактическая ЛТ

Морфологическое подтверждение диагноза мезотелиомы требует выполнения трансторакальной биопсии плевры, торакоскопии, видеоассистированных торакальных вмешательств (VATs) или торакотомии. Также больные МП часто нуждаются в дренировании плевральных выпотов. Такие инвазивные процедуры на грудной клетке способствуют метастазированию в инвазивные тракты, что приводит к образованию опухолевых очагов, диссеминации процесса, болевого синдрому, ухудшению качества жизни. Частота метастазов в грудную стенку колеблется от 2 до 50% и зависит от выполняемой процедуры [30].

В стремлении минимизировать имплантацию опухоли и предотвратить развитие метастазов в инвазивных трактах на грудной стенке в мире более 25 лет широко распространена практика облучения мест инвазивных вмешательств, известная как профилактическое облучение трактов (Prophylactic Irradiation of Tracts – PIT). Между тем ПЛТ на протяжении всех этих лет является спорной лечебной опцией, и клиническая практика варьирует в зависимости от традиционных местных подходов. Противоречивые результаты первых рандомизированных и многочисленных ретроспективных исследований ПЛТ привели к неопределенности относительно ее эффективности и вызвали различия в международных руководствах по лечению МП (табл. 4).

Два первых исторических исследования 1995 г. явились основой для стандартной клинической практики профилактического облучения трактов [31, 32]. E. Low и соавт. наблюдали 19 пациентов, получавших ПЛТ, и в течение 10 мес наблюдения ни у одного из этих пациентов не развилось метастазирование в инвазивный тракт. В исследовании C. Boutin с соавт. рандомизированы 40 пациентов на ПЛТ или без облучения после торакоскопии. Ни в одном случае ПЛТ не возникли метастазы, тогда как у 40% пациентов без облучения отмечено появление метастазов в области инвазивных трактов.

Более поздние рандомизированные исследования 2004 и 2007 гг. не подтверждали пользы ПЛТ, и авторы одного из них впоследствии опубликовали в «Европейском респираторном журнале» статью, где назвали ПЛТ «бессмысленной тратой ресурса» [34, 35, 38].

Однако до 2016–2017 гг. ПЛТ как стандартная лечебная опция рассматривалась в большинстве национальных рекомендаций вплоть до опубликования результатов 2 крупных рандомизированных исследований III фазы – PIT и SMART. В исследовании PIT 375 больных рандомизированы в 2 равные группы для ПЛТ или наблюдения. Количество возникших метастазов в двух группах достоверно не различалось и составило 3 и 5% соответственно [36]. Исследование SMART, включавшее 203 пациентов, не продемонстрировало пре-

имущества ПЛТ перед выжидательной тактикой как в отношении метастазирования в грудную стенку, так и в отношении показателей выживаемости ( $p=0,55$ ) [37]. Недавний метаанализ, объединяющий все 5 существующих на сегодняшний день рандомизированных исследований по ПЛТ, позволил окончательно отказаться от этой клинической практики как от «бессмысленной траты ресурса» [39].

ПЛТ на область инвазивных вмешательств для предотвращения метастазирования в настоящее время не рекомендуется.

### Паллиативная ЛТ

Роль ЛТ в паллиативном лечении больных МТ с учетом распространенности опухолевого процесса, локализации вблизи критических структур, состояния больных и прогноза во многом недооценена.

В первом проспективном исследовании, проведенном в Глазго в 1991 г. и изучавшем роль паллиативной ЛТ в лечении МП, показана некоторая ее краткосрочная польза. Сообщалось о 22 пациентах, получавших облучение с использованием гамма-терапевтических аппаратов Co-60 в дозе 30 Гр за 10 фракций. Медиана выживаемости после ЛТ составила 4 мес. Контроль боли улучшился у 13 из 19 пациентов через 1 мес после лечения, но у 9 из 12 пациентов боль усилилась через 3 мес, а через 5 мес контроль боли ухудшился у 6 из 7 пациентов. Таким образом, продемонстрировано, что ЛТ может уменьшить боль, вызванную МП, но ее эффект кратковременный [40].

Несмотря на то, что в течение последних 30 лет ЛТ рассматривалась в качестве ключевого обезболивающего лечения, систематический обзор 2014 г. показал, что имеются очень ограниченные доказательства 3-го уровня положительной роли ЛТ в купировании боли при МП. В исследованиях использовалось большое разнообразие доз и режимов фракционирования, что не привело к четкому консенсусу относительно оптимального режима облучения. Кроме того, не проведены проспективные исследования с использованием валидных конечных точек [41].

Таким образом, требовалось исследование роли паллиативной ЛТ с использованием стандартных схем ЛТ и точных критериев эффективности, и в 2015 г. опубликованы результаты исследования II фазы – SYSTEMS (SYmptom Study of radioTherapy in MeSothelioma) [42]. Это самое крупное на сегодняшний день исследование, включающее 40 пациентов с уровнем боли 4 по визуальной аналоговой шкале, которым проводилась ЛТ в стандартном режиме паллиативного облучения (20 Гр за 5 фракций). Первичной конечной точкой был уровень боли через 5 нед после ЛТ. Контроль боли определялся как уменьшение боли на 30% от исходного уровня и регистрировался в суточной эквивалентной дозе морфина, позволяющей сравнивать различные типы анальгезии и их изменения после ЛТ. У 14 (35%) пациентов отмечено клинически значимое уменьшение боли через 5 нед после ЛТ. У 9 (22,5%) пациентов наблюдалось уменьшение боли на 60%, а у 5 (12,5%) пациентов – полный ответ – 100%. ЛТ не повлияла на другие симптомы заболевания, такие как нарушение дыхания, слабость, диспепсия. Медиана выживаемости у ответивших на лечение больных составила 106 дней и была несколько выше, чем у неответивших пациентов (93 дня), но разница не стала статисти-

чески значимой ( $p=0,465$ ). Полученные данные подтверждают, что ЛТ является эффективным паллиативным лечением для части пациентов с выраженной болью, в то же время не отмечено связи между контролем боли и изменением других симптомов заболевания, и паллиативная ЛТ должна рассматриваться только для контроля боли.

Испытание SYSTEMS имеет свои ограничения, что связано с небольшой выборкой больных, малой продолжительностью жизни и выбором режима ЛТ, который не является консенсусом в отношении методики ЛТ для паллиативного лечения пациентов с МП. Стартовало исследование SYSTEMS-2, где будет проверена гипотеза, что более высокая доза облучения позволит добиться клинически значимого уменьшения боли у большей части пациентов и может увеличить продолжительность анальгезии [43]. Будет использована преимущественно IMRT для увеличения дозы при сохранении допустимых ограничений для нормальных тканей при режиме фракционирования 36 Гр за 6 фракций.

Таким образом, ЛТ остается эффективным методом паллиативного лечения больных МП с выраженным болевым синдромом, позволяющим добиваться клинически значимого эффекта у большей части больных.

### Заключение

Роль ЛТ в МЛ 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 ЛТ при МП и, возможно, позволит использовать новые лечебные подходы.

От практики профилактического облучения инвазивных трактов в настоящее время отказались все сообщества радиационной онкологии в связи с доказанным отсутствием пользы. Роль ЛТ в паллиативном лечении онкологических больных сложно переоценить, и паллиативное облучение у больных МП остается ведущим методом обезболивания.

Тезисы, озвученные на 14 Международной конференции под эгидой Международной группы по изучению мезотелиомы в 2019 г., позволили обобщить накопленный опыт и очертить перспективы [44]:

- 1) ЛТ остается важным компонентом лечения мезотелиомы, и ее использование продолжает развиваться по мере совершенствования технологии планирования и лечения;
- 2) использование ЛТ для улучшения локального контроля уже много лет является распространенным адьювантным методом лечения после ЭПП;
- 3) современные варианты лечения с использованием передовых технологий, включая протонную терапию, IMRT и томотерапию, приводят к новым потенциальным вариантам лечения после сохраненных операций и в нерезектабельных случаях;
- 4) технологические усовершенствования также повышают роль ЛТ в паллиативном лечении МТ. Ожидаются результаты SYSTEMS-2 – рандомизированного исследования повышения дозы в паллиативном облучении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
2. Robinson B. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 491–6.
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: 356–2.
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.
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.
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.
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): 1343–73.
8. Barbieri PG, Marinaccio A, Ferrante P et al. Effects of combined therapies on the survival of pleural mesothelioma patients treated in Brescia, 1982–2006. *Tumori* 2012; 98 (2): 215–9.
9. Mychalczak B, Nori D, Armstrong JG et al. Results of treatment of malignant pleural mesothelioma with surgery, brachytherapy and external beam irradiation. *Endocrine Hypertension Oncol* 1989; 5: 245.
10. 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.
11. 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.

12. Krayenbuehl 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): 1593–9.
13. 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.
14. 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): 350–7.
15. 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.
16. 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.
17. Krug LM, Pass HI, Rusch VW et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (18): 3007–13.
18. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362–9.
19. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D et al. Extra-pleural pneumectomy versus no extra-pleural pneumectomy 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.
20. Federico R, Adolfo F, Giuseppe M et al. Phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by surgery and radiation in the treatment of pleural mesothelioma. *BMC cancer* 2013; 13: 22–9.
21. Hasegawa S, Okada M, Tanaka F et al. Trimodality strategy for treating a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial). *Int J Clin Oncol* 2016; 21 (3): 523–30.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (16): 1651–8.
26. Rimmer A, Simone CB, Zauderer MG et al. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? *Lancet Oncol*. 2016; 17 (2): 43–4.
27. 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.
28. Rimmer 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.
29. Rimmer 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.
30. Lee C, Bayman N, Swindell R et al. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150–6.
31. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108 (3): 754–8.
32. Low EM, Khoury GG, Matthews AW et al. Prevention of tumour seeding following thoracoscopy in mesothelioma by prophylactic radiotherapy. *Clin Oncol* 1995; 7: 317–8.
33. Cellerin L, Garry P, Mahe MA et al. Malignant pleural mesothelioma: Radiotherapy for the prevention of seeding nodules. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 53–8.
34. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004; 91 (1): 9–10.
35. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18–22.
36. Bayman N, Appel W, Ashcroft L et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37 (14): 1200–8.
37. Clive AO, Taylor H, Dobson L et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): 1094–104.
38. Muirhead R, O'Rourke N. Drain site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma: a wasted resource. *Eur Respir J* 2007; 30: 1021.
39. Bergamin S, Tio M, Stevens MJ. Prophylactic Procedure Tract Radiotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018; 13: 38–43.
40. Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The Role of Palliative Radiotherapy in Malignant Mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3 (6): 315–7.
41. Macleod N, Price A, O'Rourke N et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer* 2014; 83 (2): 133–8.
42. Macleod N, Chalmers A, O'Rourke N et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma? A phase II trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (6): 944–50.
43. Ashton M, O'Rourke N, Macleod N et al. SYSTEMS-2: a randomised phase II study of radiotherapy dose escalation for pain control in malignant pleural mesothelioma. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018; 8: 45–9.
44. 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.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Борисова Татьяна Николаевна** – ст. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: tborisova111@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5570-684X

**Ткачев Сергей Иванович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8965-8172

**Иванов Станислав Михайлович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-1958-7262

**Алиева Севил Багатуровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6835-5567

**Трофимова Оксана Петровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7204-370X

**Глебовская Валерия Владимировна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8062-570X

**Бредер Валерий Владимирович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6244-4294

**Лактионов Константин Константинович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4469-502X

**Маринов Димитр Тодорович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3094-362X

**Абдуллаев Амир Гусейнович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. торакального отд-ния, торако-абдоминального отд. НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: amirido@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

**Tatiana N. Borisova** – Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: tborisova111@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5570-684X

**Sergey I. Tkachev** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8965-8172

**Stanislav M. Ivanov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-1958-7262

**Sevil B. Alieva** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6835-5567

**Oxana P. Trofimova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7204-370X

**Valeria V. Glebovskaya** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8062-570X

**Valeriy V. Breder** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6244-4294

**Konstantin K. Laktionov** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4469-502X

**Dimitr T. Marinov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3094-362X

**Amir G. Abdullaev** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: amirido@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020