

Лучевая терапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого. Объемы облучения, фракционирования дозы

1. Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря

2. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Рак легкого является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием в мире и основной причиной смертности, ежегодно приводя к более чем 1,6 миллионам смертей [14]. Восемьдесят пять процентов диагнозов приходится на немелкоклеточный рак легкого. Роль лучевой терапии наиболее эффективно зарекомендовала себя при местнораспространенном процессе и на ранней стадии немелкоклеточного рака легкого. В этом обзоре будет обсуждаться текущее состояние современной лучевой терапии для немелкоклеточного рака легкого, ограничения и стратегии для улучшения клинических результатов в будущем.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, фракционирования дозы

Лучевая терапия играет ключевую роль, как в лечебном, так и в паллиативном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). До недавнего времени обычная лучевая терапия была единственным альтернативным вариантом лечения для этих пациентов и для пациентов, которые отказались от операции. Современные технологии включают в себя стереотаксическую лучевую терапию (СтЛТ), которая обеспечивает высокий уровень при лечении немелкоклеточного рака легких для пациентов с локализованным процессом, не подлежащих хирургическому вмешательству. Влияние передовых технологий лучевой терапии, возможно, наиболее очевидно в условиях ранней стадии НМРЛ.

Стереотаксическая лучевая терапия хорошо зарекомендовала себя в лечении ряда первичных опухолей на ранних стадиях, а также как паллиативное лечение при метастатическом поражении легкого. Концепция стереотаксической лучевой терапии с точным и воспроизводимым перемещением целевого объема в трех измерениях и проникновением очень высоких доз радиации, доставляемых небольшими количествами фракций, стала очень эффективной. Эта техника имеет высокий потенциал достижения результатов, аналогичных тем, которые получены с помощью хирургии, но с очень низкими показателями последующих осложнений и смертности. Выполняется амбулаторно и в 1–5 фракциях каждый час, в течение примерно недели.

Этот метод был впервые использован для лечения рака легких в 1995 году, и результаты, полученные до настоящего времени, были очень обнадеживающими [41]. Существуют исследования, показывающие высокую эффективность СтЛТ при

низкой частоте осложнений у пациентов с первичными и метастатическими образованиями легких [4].

В настоящее время этот метод является наиболее адекватным для неоперабельных пациентов, некоторые авторы считают его вторым «Золотым стандартом» [16].

В большинстве стран стандартное лечение для пациентов с ранним ЛК (I–\$5IA, с размером опухоли менее 5 см, с отсутствием узлового поражения) остается хирургическое вмешательство, но этот метод не всегда применим [21,25,30,33]. Хирургическая резекция рака легкого сопряжена с высоким риском и не показана при снижении функциональных резервов организма, особенно у пациентов старших возрастных групп с характерным для них синдромом полиморбидности вследствие тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1]. При этом лечении 5-летняя выживаемость составляет от 60–80% для пациентов на стадии I до 30–50% для пациентов на стадии II. Для неоперабельных больных стандартным лечением еще пару лет назад была фракционированная лучевая терапия на протяжении 6–7 недель с контрольными показателями 30–70% [22].

На сегодняшний день не было опубликовано ни одного рандомизированного исследования, в котором сравнивали бы хирургическое вмешательство с СтЛТ у пациентов, не имеющих противопоказаний к оперативному вмешательству, поэтому рекомендации основаны на ретроспективных работах либо на исследованиях пациентов, которые не были рекомендованы к операции в силу некоторых патологий.

Mahmood и соавт. пересмотрел 19 работ, в которых пациенты с хирургическим риском были подвергнуты клиновидной резекции или СтЛТ [31]. В этом

сравнении было доказано, что локальный контроль стереотаксической методики лучевой терапии составляет 90%, равно как и у пациентов с проведенной лобэктомией с низким риском хирургического вмешательства. Однако значительно превосходит результаты, полученные при неоптимальной операции. Частота местных рецидивов составила 4% для СтЛТ и 20% для хирургии.

Большинство исследований с помощью СтЛТ были произведены у пациентов с низким хирургическим риском, которые отказались от операции. На сегодняшний день было опубликовано три различных исследования, в общей сложности с 260 случаями. Согласно этим данным, уровень местного контроля составил 93% для I стадии, 73% — для II. Пятилетняя выживаемость составила 72 и 62% соответственно, а последующий рецидив в процентном соотношении составлял 20% [35,42].

Zheng et al. в 2014 году опубликовал метаанализ, который включает в себя все исследования, опубликованные по материалам лечения немелкоклеточного рака легкого в период с 2000 по 2012 год [40]. Включены 40 публикаций стереотаксического метода лучевой терапии, из которых 30 были ретроспективными (4800 пациентов) и 23 находились на оперативном лечении. Средний возраст исследуемых был 74 года для СтЛТ и 66 лет для хирургии. 1-летняя выживаемость составила 83,4% против 92,5%, 2-летняя выживаемость составила 56,6% против 77%, а 5-летняя выживаемость составила 41,2% против 66,1%. Как видно, эти результаты исследования показывают небольшое преимущество хирургических пациентов.

Для сравнения обеих процедур, были разработаны некоторые рандомизированные работы, среди них были выбраны для исследования протоколы: «STAR» команды доктора Андерсона; «ROSEL» голландской и немецкой команд; и, наконец, один из RTOG [18,19,35]. Все работы включают в себя пациентов с немелкоклеточным раком легкого на первой стадии. Так как большинство пациентов были исключены из работы еще до начала исследования в связи с патологиями либо по другим объективным причинам, только 58 пациентов были включены в анализ (31 для SBRT и 27 для хирургии). Средний период наблюдения составил 40,2 месяца, а 3-летняя выживаемость составила 95% при SBRT и 79% при оперативном вмешательстве ($p = 0,54$). В группе, состоящей из пациентов, получавших СтЛТ, только 10% (три человека) отметили некоторый неблагоприятный эффект (боль в груди 10%, одышка или кашель 6%). В группе пациентов, прошедших хирургическую операцию, один пациент умер вследствие осложнений во время операции (4%), и у 44% (12 пациентов) обнаружены некоторые осложнения в отношении G3–4 (шкала токсичности RTOG). В связи с этим, автор пришел к выводу, что, хотя количество пациентов было явно недостаточным и данная работа требует более сложных и тщательных исследований, СтЛТ является самым точным и допустимым

вариантом для лечения больных немелкоклеточным раком легкого на ранних стадиях.

Исследование в Университете рака Колорадо, опубликованное в 2019 году в *Journal of Clinical Oncology*, рассматривает разницу смертности после хирургического вмешательства и после прохождения СтЛТ при НМРЛ. В исследовании были проанализированы случаи из Национальной базы рака (NCDB) и включены 76 623 пациента, которых лечили хирургическим вмешательством, и 8 216 пациентов с фокусированным излучением. Анализ показал низкие показатели смертности после лечения в целом — 2,1 процента пациентов, получивших хирургию, скончались в течение 30 дней после лечения, по сравнению с 0,7 процента пациентов, получавших направленную радиацию. Тем не менее, разница в смертности после лечения между этими двумя видами лечения увеличивалась с возрастом. Среди пациентов старше 80 лет в течение этого 30-дневного срока после лечения ушли из жизни 3,9 процента, прошедших оперативное вмешательство, по сравнению с 0,9 процента пациентов, получавших лечение посредством СтЛТ.

Уильям Стоукс, доктор медицинских наук, старший резидент в Школе медицины факультета радиационной онкологии, отметил, что при обследовании пациентов во всех возрастных группах наблюдался более низкий процент смертности после стереотаксической терапии, чем при хирургическом лечении. Нынешний анализ показывает, что у пациентов с ранней стадией рака легкого, которые после операции имеют высокий шанс получения осложнений (в силу возраста либо патологий), стереотаксическая терапия может быть хорошим вариантом снизить риск осложнений после лечения.

Стандартным лечением пациентов с местнораспространенным НМРЛ на II и III стадиях является хирургическое вмешательство. Для неоперабельных больных предпочтительным лечением является комбинированная химиотерапия и лучевая терапия [2, 5,15,33].

Лучевая терапия обычно проводится в 30–35 фракций, один раз в неделю, пока не достигнет общей дозы 60–66 Гр [44–46]. Отдаленные метастазы являются основной причиной неудачи при лечении, но 45% пациентов также имеют персистирующую или локальную сердечную недостаточность [46]. При наиболее часто используемом режиме конвенционального фракционирования 1-летняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) составляет 36–45%, 5-летняя — 3–9%, средняя продолжительность жизни — 8,7–10,2 мес. Основная часть больных умирает вследствие локорегионарного прогрессирования, что указывает на необходимость усиления радиационного воздействия на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Неудовлетворительные результаты и отсутствие возможности дальнейшего совершенствования позволяют считать традиционные режимы фракционирования малоэффективными при НМРЛ

и рекомендовать сокращение частоты их использования при назначении ЛТ.

СтЛТ противопоказано для этой группы пациентов. Для них используются в качестве избираемых методов модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT) и, в последнее время, объемная дуговая терапия (VMAT). Это стало достижимо благодаря возможности улучшить переносимость, в основном путем ограничения доз, доставляемых в пищевод (острая токсичность) и к паренхиме легких (поздняя токсичность).

Различные исследования, которые сравнивают разнообразные методы лечения, выявляют более точную методику 3D-CRT (лучевая терапия в трех измерениях) по сравнению с IMRT или VMAT (объемно-моделированная дуговая лучевая терапия — усовершенствованная технология лучевой терапии с модуляцией интенсивности, отличительной особенностью которого является использование, по меньшей мере, одной динамической дуги, новейшая сверхточная технология лучевой терапии, эффективная для лечения опухоли и безопасная для здоровых тканей). Анализ из Национальной базы данных по раку из США показывает, что с использованием 3DCRT или IMRT достигается значительное улучшение выживаемости по сравнению с 2D методами.

Однако когда мы сравниваем 3D с IMRT отдельно, различия не так

очевидны. При анализе подгрупп пациентов на 3-й и 4-й стадии, различия в пользу лучевой терапии с модуляцией интенсивности более очевидны.

Важной проблемой для лучевой терапии рака легких является управление

физиологическими движениями, связанными с дыханием. Опухоли легких движутся во время дыхания, особенно близкорасположенные к куполу диафрагмы. Обычно, для обеспечения адекватной дозы облучения, вокруг опухоли должна оставаться область клеток, не покрытых ею. Для опухолей, которые двигаются, эта процедура представляет некоторые сложности. Например, движение хвостового черепа выше, чем латеро-латеральное и переднезаднее движение. Четырехмерная компьютерная томография (4DCT) — это метод, который позволяет измерить и оценить движение опухоли во время дыхания. Это важно для более сложных методов лучевой терапии, такие как СтЛТ, IMRT или VMAT, где высокая точность необходима, так как это позволяет уменьшить географический промах (часть опухоли остается за пределами диапазона лечения) и объем здоровой ткани, окружающей опухоль [47].

С помощью изображений, полученных 4DCT и точных знаний о движении опухоли, возможно добиться многих успехов:

1. Определить поле вокруг опухоли в соответствии с движением, обычно выраженным внутренним объемом опухоли.

2. Использовать инструменты, которые помогают снизить дыхательные движения (компрессор брюшной полости).

3. Использовать методики, позволяющие проводить лечение во время дыхания на определенной стадии, называемое стробированием.

4. Приводить в действие радиотерапевтическое роботизированное оборудование, которое движется синхронно с дыханием (КиберНож).

Активно дискутируется проблема хирургического лечения больных с метастазами НМКРЛ в головной мозг. Прогноз у таких больных неблагоприятный, медиана выживаемости составляет в среднем 6 месяцев даже после проведения паллиативной лучевой и химиотерапии. В настоящее время у больных с контролируемым заболеванием, имеющим изолированный очаг в головном мозге в резецируемой области, должна выполняться хирургическая резекция метастаза с неoadъювантной или адъювантной лучевой терапией. При этом 1, 2, 3-х летняя выживаемость составляет 64,3%-80%, 41%-54,0%, 17%-21,4% соответственно [3,9, 7,8, 10,13].

Приблизительно у 20% пациентов с немелкоклеточным раком легких развивается метастазирование головного мозга, и при этом иногда рекомендуется профилактическое облучение головного мозга [48].

Этот процент на самом деле наверняка выше, так как постановочные исследования проводятся на бессимптомных пациентах, а также, когда контроль систематической болезни усиливается с помощью новых терапевтических средств.

Прогноз метастазирования головного мозга варьируется в зависимости от возраста пациента, общего состояния здоровья, размера и количества метастазов, а также от систематического контроля над болезнью [49,50]. Стандартным лечением для пациентов с множественными метастазами до недавнего времени была лучевая терапия всего мозга, после которой продолжительность жизни в среднем составляет от 4 до 8 месяцев.

В группе пациентов с хорошим прогнозом, с ограниченным количеством поражений, молодых, в целом здоровых и с относительно контролируемым систематическим заболеванием, наиболее агрессивное лечение метастазов, хирургическое вмешательство либо лучевая хирургия показывали более высокий процент выживаемости и улучшение качества жизни.

Радиохирургия для пациентов с метастазами в мозг применима исключительно в тех случаях, когда размер опухоли не превышает 3 см. Этот метод представляет собой однократное облучение патологического очага высокой дозой ионизирующего излучения и высочайшей точностью (1 мм).

На сегодняшний день нет рандомизированных исследований, которые бы сравнивали метод радиохирургии с хирургией, хотя считается, что хирургия наиболее эффективна при больших опухолях, в то время как радиохирургия лучше зарекомендовала себя при поражении множественных метастазов.

Исследования по повышению эффективности консервативной терапии проводятся в следующих направлениях: пространственно-временная оптимизация ЛТ, использование сочетанных методов облучения, модификация радиочувствительности опухоли и окружающих тканей, применение новых схем химиотерапии и комбинации их с облучением [27].

В настоящее время установлено, что отрицательное влияние на выживаемость неоперабельных больных НМРЛ оказывает удлинение курса ЛТ. Так исследования группы RTOG показали значимое снижение показателей выживаемости при увеличении сроков лечения [24,50]. Следовательно, перспективным является применение нетрадиционных режимов в лечении НМРЛ, позволяющих сократить сроки облучения. Большая радиотерапевтическая доза обеспечивает достаточный опухолюцидный эффект, но при этом оказывает усиленное воздействие на прилежащие органы и окружающие здоровые ткани. Это ограничение определяет поиск альтернативных режимов фракционирования на основании радиобиологических принципов восстановления, устойчивости, репопуляции и реоксигенации для повышения радиационного воздействия на быстро делящиеся клетки опухоли по сравнению с более медленно делящимися клетками нормальных тканей. Нетрадиционное фракционирование дозы представляется одним из самых привлекательных способов управления радиочувствительностью и, следовательно, эффективностью лечения.

Большинство побочных эффектов ЛТ являются предсказуемыми, и эти необратимые на настоящий момент отдаленные последствия лечения могут являться причиной увеличения заболеваемости и смертности, влияющих на отдаленные результаты. Частота и тяжесть постлучевых изменений ограничивают использование доз облучения, которые необходимы для радикального лечения рака легкого.

Прогрессивные методики ЛТ во многом были направлены на снижение риска отдаленных осложнений, в первую очередь за счет использования новых технологий для уменьшения объема облучения нормальной ткани и новых режимов фракционирования с целью достижения необходимой СОД. Нетрадиционные режимы фракционирования разрабатывались и внедрялись на основе глубоких исследований радиобиологических свойств опухолевых и нормальных тканей. Результаты проводимых исследований параллельно с совершенствованием методик ЛТ демонстрировали правильность выбранного пути, поскольку модифицированные режимы фракционирования, направленные на улучшение местного контроля, сопровождались сокращением частоты развития отдаленных метастазов и повышением выживаемости.

Принимая во внимание, что хирургия остается основой радикального лечения НМРЛ, ЛТ с использованием высоких СОД используется для «радикального» лечения потенциально излечимых, но неоперабельных пациентов. Еще в 60-е годы были проведены

рандомизированные исследования, которые продемонстрировали преимущество в показателях выживаемости при радикальной ЛТ, однако те дозы и методы сейчас считаются неоптимальными [51]. В 1970-х годах исследование RTOG показало повышение 3-х летней выживаемости при увеличении дозы облучения (9, 10 и 15% при 40, 50 и 60 Гр соответственно), в исследовании облучение проводили в традиционном режиме (РОД 2 Гр до СОД 60 Гр в течение 6 нед) [8]. В серии исследований 1980-х и 1990-х годов показан широкий диапазон средней продолжительности жизни и 5-летней выживаемости (16–36 мес и 6–50% соответственно). Ретроспективные данные Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) 4357 пациентов, получавших ЛТ с 1998 по 2001 г., указывают на медиану выживаемости около 21 мес и 5-летнюю выживаемость 10% [43]. Это свидетельствует о том, что результаты лечения, полученные в рутинной общеклинической практике, находятся на самом низком уровне широкого диапазона опубликованных данных научных центров, выполняющих исследовательские проекты. В целом накопленный опыт свидетельствовал, что конвенциональная ЛТ способна улучшить медиану выживаемости на 5–7 месяцев по сравнению с нелеченными больными. При местно-распространенных опухолях в большинстве исследований достигнута 2-летняя выживаемость около 15%. Результаты работ, содержащих данные 4796 пациентов, получивших СОД более 40 Гр, показали, что 5-летняя выживаемость составила 7% [34]. Этот неудовлетворительный результат объясняется неспособностью излечения первичной опухоли и частым развитием отдаленных метастазов. Подтверждением первого положения является наличие остаточной местной опухоли после радикальной ЛТ, выявляемой при бронхоскопии у 85% больных [14], что является дополнительным аргументом в пользу необходимости усиления локорегионарного воздействия.

В большинстве случаев ведущей стратегией улучшения локального контроля является увеличение СОД, подводимой к опухоли. Обобщенные данные последних десятилетий свидетельствуют о несомненной важности СОД в качестве фактора ответа опухоли. При этом практически во всех этих исследованиях применяется конвенциональное облучение (РОД 1,8–2 Гр 5 дней в неделю в течение 5–7 нед). К сожалению, данное обстоятельство не всегда находит отражение в практическом применении; в исследовании RTOG 0617 было оценено увеличение СОД при стандартном фракционировании и одновременной химиотерапии [52]. При этом набор пациентов был досрочно прекращен из-за отсутствия выигрыша выживаемости при подведении высоких СОД (74 Гр за 37 фракций, длительность лечения более 7,5 нед) по сравнению со стандартной дозой облучения (60 Гр за 30 фракций в течение 6 нед).

Применение нетрадиционных режимов фракционирования является альтернативным подходом к увеличению биологической дозы, подводимой

к опухолям при НМРЛ. В основе стандартного (традиционного, конвенционального) режима фракционирования лежит использование ежедневных однократных фракций 1,8–2 Гр 5 дней в неделю непрерывно в течение более 4 недель. К нетрадиционным режимам следует относить различные варианты гипофракционирования и гиперфракционирования, сплит-курсы, динамическое и ускоренное фракционирование.

Режимы гипофракционирования позволяют сократить сроки лечения до 4–5 недель, в первую очередь за счет увеличения РОД. Изначально эти подходы использовались для увеличения пропускной способности аппаратуры и удобства больных благодаря сокращению сроков лечения. Накопленный опыт использования широкого спектра разработанных и всесторонне изученных вариантов гипофракционирования позволил внедрять более агрессивные режимы с дозами более 3 Гр 3–4 раза в неделю. Однако последние не показали улучшения результатов лечения, снизив частоту локального контроля заболевания и увеличив частоту поздних осложнений [37]. Радиобиологические предпосылки, основной из которых является предотвращение ускоренной репопуляции в процессе лечения за счет сокращения срока облучения, вполне приемлемые результаты и стоимость лечения способствовали широкому использованию метода. В начале века схема 55 Гр за 20 ежедневных фракций, подведенных за 4 недели, была наиболее часто используемым режимом фракционирования в ряде стран [28]. Данный режим имеет биологический эквивалент дозы 65 Гр при конвенциональном облучении. Анализ его использования в качестве стандартного лечебного подхода у 609 пациентов с НМРЛ I — III стадии показал 50% 2-летней общей выживаемости, с низкой частотой осложнений 3–4-й степени [26]. Эти результаты вполне соответствуют другим опубликованным данным.

Этот режим основан на использовании небольших РОД (1–1,5 Гр), подводимых несколько раз в день. Общее число фракций увеличивается, сроки лечения зависят от количества и величины дневных фракций. Радиобиологической основой его применения является то, что большинство опухолей являются быстро пролиферирующей тканью, и подведение нескольких небольших фракций в день позволяет восстанавливаться здоровым тканям с сохранением высокоэффективного воздействия на опухоль. СОД может быть увеличена, если интервал времени между фракциями составляет 5–6 часов. Таким образом, использование данных режимов позволяет сочетать увеличенное воздействие на раковые клетки с сокращением риска развития поздних лучевых осложнений. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что использование режимов гиперфракционирования позволяет безопасно увеличивать дозы ЛТ на 20–30% [12].

RTOG было проведено большое исследование II фазы (83–11) с целью выбора оптимальной СОД, в котором пациенты получали ЛТ в широком диапазоне — от 60 до 79,2 Гр. Исследования показали, что облучение до СОД 69,6 Гр демонстрирует лучшие результаты по сравнению с меньшими дозами, в то время как увеличение СОД не влияет на отдаленные результаты и увеличивает частоту осложнений [15]. В сравнительном исследовании RTOG 88–08 больные НМРЛ II — IIIВ стадии были разделены на три группы: получавшие традиционную ЛТ, традиционную ЛТ с индукционной ПХТ и ЛТ в режиме гиперфракционирования (1,2 Гр дважды в день до СОД 69,6 Гр). Показатели однолетней выживаемости и медиана составили 46% и 11,4 месяца, 60% и 13,8 месяца, 51% и 12,3 месяца соответственно. Различия в показателях выживаемости не были статистически достоверны, что, возможно, связано с недостаточным числом включенных пациентов. В качестве дальнейшей перспективы улучшения результатов авторы предполагают комбинирование режимов гиперфракционирования с химиотерапией. Результаты одного из исследовательских центров подтвердили, что режим гиперфракционирования хорошо переносится: медиана и 5-летняя выживаемость составляют 29 месяцев и 29% соответственно, демонстрируя значительное улучшение по сравнению с историческим контролем при обычной СОД 60 Гр в конвенциональном режиме.

Сплит-курс — использование ежедневных фракций по 2 Гр в течение 2–3 нед. с перерывом 2–4 нед., предпринимаемым для восстановления нормальных тканей, и последующим продолжением лечения по той же схеме до запланированной СОД. Помимо процессов репарации в облучаемых здоровых тканях, окружающих новообразование, перерыв способствует реоксигенации опухоли, повышая ее радиочувствительность. Однако, несмотря на убедительность теоретических предположений, клинические данные не показали преимущества сплит-курса перед конвенциональным облучением [17]. Кроме того, было показано негативное влияние на выживаемость и/или местный контроль при увеличении частоты постлучевых осложнений. Эти результаты стали свидетельством того, что потенциальные преимущества сплит-курса не способны нивелировать отрицательного влияния ускоренной репопуляции опухолевых клеток, развивающейся в конце перерыва в лечении, а использование больших доз облучения приводит к повышению риска развития поздних лучевых осложнений.

Увеличение СОД при использовании конвенциональных режимов облучения значительно продлевает срок лечения, и ускоренная репопуляция опухоли становится серьезной проблемой их использования. Следовательно, увеличение времени лечения сводит на нет эффективность повышения подводимой к опухоли дозы. Гиперфракционирование создает необходимые условия для сокращения продолжительности лечения и предотвращения репопуляции

опухоли. D. Ball и соавт. [12,28] предпринята попытка сокращения лечения до 3 нед, ЛТ в РОД 2 Гр 2 раза в день до СОД 60 Гр. При промежуточном анализе у первых 100 рандомизированных больных было отмечено повышение частоты лучевых реакций, наиболее выраженных в виде эзофагита, его частота 3–4-й степени увеличилась с 9% при конвенциональном облучении до 35% при ускоренном, у 6 пациентов потребовалась дилатация стриктуры пищевода. Указанные обстоятельства определили резистентность слизистой оболочки пищевода основным сдерживающим фактором для использования данного режима ЛТ. Другим вариантом ускоренного облучения является гиперфракционирование, когда дневная доза подводится за 2 или 3 фракции с интервалом 5–6 ч, при этом РОД меньше, а дневная доза больше, чем фракции традиционного облучения 1,8–2,2 Гр. Подобный подход позволяет реализовать основные преимущества ускоренного и фракционированного облучения: сокращение сроков лечения и создание более благоприятных условий для восстановления нормальных тканей.

Были предложены варианты непрерывного лечения — continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) и с перерывами на выходные дни — continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy — weekend less (CHARTWELL). Убедительным доказательством того, что ускоренные режимы лучевой терапии могут улучшить локальный контроль и повысить выживаемость, являются результаты большого рандомизированного исследования, сравнивающего непрерывное ускоренное гиперфракционирование (УГФ) и конвенциональное облучение. В исследование включили 563 больных, которые были рандомизированы в 2 группы: CHART (фракции по 1,5 Гр с минимальным интервалом между ними 6 ч 3 раза в день в течение 12 дней подряд до СОД 54 Гр) и конвенциональным облучением 2 Гр до СОД 60 Гр [53]. Показатели 2, 3 и 5-летней выживаемости группы конвенционального облучения составили 21, 13 и 7%, в группе УГФ — 30, 18 и 12% соответственно. Различия были более выражены для плоскоклеточного рака с показателями 3- и 5-летней выживаемости — 21 и 15% в группе гиперфракционирования, 11 и 7% в контрольной группе. Было также отмечено выраженное улучшение локального контроля и 9% снижение частоты отдаленных метастазов. Острые реакции чаще развивались при использовании непрерывного УГФ, в первую очередь за счет умеренной или тяжелой дисфагии: 49% против 19%. Важно отметить, что различий в частоте поздних осложнений не было. Использование режима УГФ в рутинной практике (n=583) подтвердило, что лечение переносится удовлетворительно, у 99% больных проведен запланированный курс и менее чем у 1% развились осложнения 4–5-й степени [53]. Медиана выживаемости при этом составила 16,2 мес, а 2- и 3-летняя выживаемость — 33,6 и 20% соответственно. Таким образом, воспроизводимость результатов оригинального исследования

была подтверждена в обычной клинической практике. Основным недостатком CHART является трудность проведения лечения в выходные дни, для чего были разработаны режимы без лечения в выходные [27, 28]. Рандомизированные исследования, сравнивающие эти режимы с конвенциональным облучением, не показали существенных преимуществ CHARTWELL.

Как уже было отмечено, распространенным подходом к увеличению частоты локального контроля, являвшегося целью многих исследований, было увеличение СОД. Такая возможность без увеличения риска осложнений появилась благодаря техническим достижениям в области диагностики, ЛТ и дозиметрического планирования. Так, использование трехмерной конформной ЛТ, прецизионное воздействие на опухолевый очаг и максимальное щажение здоровых тканей позволило снизить риск развития лучевых осложнений. На первых этапах в ходе изучения возможностей эскалации СОД использовали конвенциональное облучение с увеличением числа дневных фракций и продолжительности лечения. Небольшое повышение дозы до 64–66 Гр не показало улучшения показателей локального контроля опухоли или повышения выживаемости. В трех исследованиях с использованием более высоких доз (до 103 Гр), у больных с учетом предиктивных факторов легочных осложнений, показано, что эскалация СОД позволяет достичь лучших результатов. Анализ в подгруппах показал статистически значимое повышение выживаемости при подведении дозы 80 Гр и более [53].

Следует отметить, что эффективность эскалации дозы также снижается за счет ускоренной репопуляции клоногенов опухоли. Теоретически, нетрадиционные режимы ускоренного фракционирования обладают достаточной способностью решать эту проблему. С. McGibney и соавт. показали, что комбинация трехмерной конформной ЛТ с ограничением воздействия на здоровые ткани позволяет осуществлять эскалацию ЛТ в режиме CHART при сохранении оптимального воздействия на опухоль.

Режим CHARTWEL, подразумевающий подведение дозы 60 Гр по 1,5 Гр 3 раза в день, 5 дней в неделю, в течение 18 дней, и аналогичный режим, разработанный ECOG (3 дневных фракции 1,5, 1,8 и 1,5 Гр 5 дней в неделю, 57,6 Гр за 16 дней), продемонстрировали хорошие показатели локорегионарного контроля (55%) и 2-х летней выживаемости (45%) [53]. Также в исследованиях по эскалации дозы показано использование фракционирования 2 раза в день. G. Sibley и соавт. [42] при лечении фракциями по 1,6 Гр показали, что с применением конформной ЛТ возможно подведение доз до 80 Гр за 5 нед. De Ruyscher и соавт. [42] использовали дробление на фракции по 1,8 Гр до СОД 68,4 Гр за 25 дней. Другими авторами показано использование такого же фракционирования (1,8 Гр) при индивидуализации подведения максимально допустимой дозы, исходя из толерантности нормальных тканей [34]. У 29 больных показано,

что средняя СОД, при которой не развивается тяжелых лучевых осложнений, составляет 63 Гр (диапазон 46,9–79,2 Гр). В других опубликованных исследованиях I — II фазы по эскалации дозы применяли ускоренные режимы гипофракционирования. Так, сообщено о проведении ЛТ до СОД 72 Гр (24 фракции по 3 Гр за 5 нед) у больных НМРЛ I — IIIB стадии. Авторы показали, что лечение хорошо переносится и лучевых осложнений 3–4-й степени не отмечено. Следующее исследование показало максимально переносимую дозу, получаемую в течение 6 недель у пациентов с НМРЛ [53]. Больные начинали лечение по 2,25 Гр в день за одну фракцию, при подведении более чем 30 фракций облучение проводилось 2 раза в день. В зависимости от средней полученной дозы на легкое пациенты были разделены на пять групп риска. Исследование показало безопасное увеличение дозы до 74,25 Гр в группе высокого риска (наибольший объем облучения) и 94,5 Гр в группе низкого риска (наименьший объем облучения).

В ходе накопления клинических данных было показано, что выходные оказывают большее, чем ожидалось, влияние на репопуляцию опухолевых клеток и эти перерывы могут нивелировать преимущества ускоренных курсов ЛТ. Для преодоления указанных трудностей были разработаны режимы с эскалацией дозы (CHART-ED), применявшиеся как за рубежом (лечение проводится в выходные, начиная с 3-й недели, больных облучают 2 раза в день по 1,8 Гр в 15, 16 и 17-й дни), так и в России [2].

Объединенной группой исследователей был проведен мета-анализ, целью которого являлась сравнительная оценка эффективности нетрадиционных режимов фракционирования в лечении непарабелльных больных раком легкого. При анализе результатов лечения 2000 больных были выявлены преимущества модифицированных режимов ЛТ: повышение 5-летней выживаемости на 2,5% (отношение рисков=0,88, 95% ДИ 0,80–0,97; $p=0,009$). Использование ускоренных режимов и гиперфракционирование сопровождалось увеличением частоты эзофагитов без усиления других видов токсичности.

Таким образом, в онкологическом сообществе назрела необходимость более широкого исследования ускоренных режимов ЛТ. На сегодняшний день неудачи большого количества исследований, обусловленные трудностями набора, скорее всего, означают, что проведение рандомизированных исследований III фазы по изучению радикальной ЛТ, сравнивающих различные режимы фракционирования, является недостижимой целью [10,12]. Тем не менее, важно продолжать развивать доказательную базу по использованию режимов нетрадиционного фракционирования и проводить кооперированные исследования, основываясь на уже имеющемся опыте.

Выводы

В настоящее время лучевая терапия играет важную роль на каждом этапе лечения рака легких. В каждой стадии заболевания были достигнуты успехи, которые улучшают результаты. Благодаря этим до-

стижениям удастся лучше защитить нормальные ткани, лучше определить терапевтическую цель опухоли, а также эффективно сочетать лучевую терапию с другими методами (химиотерапия, целевые препараты и иммунотерапия).

Немелкоклеточный рак легкого I стадии лечится в основном хирургическим путем, однако пациенты, не являющиеся кандидатами на хирургическое лечение, проходят лечение при помощи лучевой терапии. Отличная альтернатива, она неинвазивна и обычно требует от одной до пяти процедур.

Опухоли стадии II, которые распространяются за пределы самого легкого или там, где происходит раннее поражение лимфатических узлов, лечат хирургическим путем с последующей химиотерапией. Обычная лучевая терапия с использованием внешнего луча чаще всего рекомендуется для тех пациентов, чье состояние здоровья исключает хирургическое вмешательство.

Опухоли стадии III, которые распространяются на другие органы или поражают лимфатические узлы в средостении, можно лечить несколькими различными способами. Для некоторых пациентов целесообразна только химиотерапия или комбинированная химиотерапия и лучевая терапия (химиолучевое облучение) с последующей хирургической операцией. Для других предпочтительной является химиолучевая терапия без хирургического вмешательства.

Лечение обычно проходит в течение нескольких недель.

Опухоли стадии IV метастазируют за пределы легкого и затрагивают другие участки тела, такие как мозг, кости или печень. Хотя обычно такие пациенты проходят курс химиотерапии, лучевая терапия может использоваться для местного контроля опухоли, чтобы предотвратить симптомы. Лечение обычно длится от одной до двух недель.

Список литературы.

1. Anikeeva O. Ju. Sroavnenie stereotaksicheskikh metodik obluchenija nachal'nyh stadij nemelkokletochnogo raka legkogo u pozihilyh pacientov/ O. Ju. Anikeeva, K. S. Tevs, O. A. Pashkovskaja, E. A. Samojlova// Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2014. No1—S.13–19. (In Russ)
2. Arsen'ev A. I., Kanaev S. V., Novikov S. N., Barchuk A. A., Antipov F. E. Sovremennye tendencii ispol'zovanija luchevoj terapii v lechenii mestnorasprostranennyh (IIIA / N2 stadija) i rannih form (I–II stadija) nemelkokletochnogo raka legkogo, ili rol' luchevoj terapii v lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo na sovremennom jetape. Zlokachestvennye opuholi. 2017;(3s1):26–34. (In Russ)
3. Val'kov M. Ju., Skripach Ju. V., Solov'eva E. P. s soavt. Metody lechenija i ishody pri mestno-rasprostranennom rake legkogo III stadii: populjacionnyj analiz.// Vestnik RNCRR.—2014. -№ 9. -str. 9. (In Russ)
4. Gogolin D., Gulidov I., Ragulin Ju. Luchevaja terapija v lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo Vrach. 2016.-N2.-S.46–48 (In Russ)

5. Klimanov M. Ju., Sivak L. A., Tarasenko T. E., Askol'skij A. V., Majdanevich N. N., Ljal'kin S. A., Verevkin N. O. Sovremennye podhody k lecheniju pacientov s neoperabel'nym nemelkokletochnym rakom legkogo// Nacional'nyj institut raka, Kiev (In Russ)
6. Luchevaja terapija zabojevanij organov grudnoj kletki. Luchevaja diagnostika organov grudnoj kletki/ T. R. Alekseeva, A. I. Shehter, V. N. Trojan, O. Ju. Anikeeva// Nacional'noe rukovodstvo.— M.: GJeO-TAR-Media, 2014.—Gl. 2 (In Russ)
7. Anikeeva O. Ju. Algoritm vybora metodiki oblucheniya u bol'nyh rakom legkogo s serdechno-sosudistoj patologiej/O. Ju. Anikeeva, E. V. Kizhaev, P. V. Filatov, O. A. Pashkovskaja//Rossijskij jelektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki (REJR).—2015.—T. 5.—No 4.S74–82 (In Russ)
8. Martynova N. I., Vorob'ev N. A., Mihajlov A. V., Smirnova E. V., Gucalo Ju. V. Primenenie stereotaksicheskoy luchevoj terapii u pacientov s pervichnymi i metastaticheskimi opuholjami legkih. Reguljarnye vypuski «RMZh» № 16 ot 07.09.2017 str. 1169–1172 (In Russ)
9. Solov'eva E. P. Faktory jeffektivnosti lecheniya neoperabel'nogo nemelkokletochnogo raka legkogo III stadii// Sibirskij onkologicheskij zhurnal.2016.-№ 4.-S.39–44 (In Russ)
10. Solodkij V. A., Sotnikov V. M., Pan'shin G. A., Trocenko S. D., Harchenko V. P., Chhikvadze V. D., Nudnov N. V., Morgunov A. A. Rol' sovremennyh tehnologij posleoperacionnoj luchevoj terapii v kombinirovannom lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo. Zlokachestvennye opuholi. 2017.-№ 3. S. 28–32 (In Russ)
11. Trocenko S. D., Solodkij V. A., Sotnikov V. M. i dr. Rezul'taty hirurgicheskogo i kombinirovannogo lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo s posleoperacionnoj luchevoj terapije v rezhime gipofrakcionirovaniya. Obshhaja i bolezni-specifichnaja vyzhivaemost'//Voprosy onkologii.—2015. -T. 61. -№ 1. -S. 71–76 (In Russ)
12. Trocenko Sergej Dmitrievich. Posleoperacionnaja luchevoj terapija nemelkokletochnogo raka legkogo v rezhime srednego frakcionirovaniya: dissertacija ... kandidata Medicinskih nauk: 14.01.13 / Trocenko Sergej Dmitrievich;[Mesto zashhity: Rossijskij nauchnyj centr rentgenoradiologii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii].— Moskva, 2016.— 133 s. (In Russ)
13. Bezjak A, Temin S, Franlin G, et al. Deinitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology. Canceratlas.cancer.org Copyright © 2014 The American Cancer Society, Inc
14. Chang JY, Zhang X, Wang X, Kang Y, Riley B, Bilton S, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65:1087–96.
15. Chen H, Loule A. Stereotactic ablative radiotherapy and surgery: Two gold standard for early-stage non-small cell lung cancer? Annals of Translational Medicine. 2015;3(9):113–116
16. Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation
17. Clinical/Trials.gov (Internet). Bethesda (MD): National Library of medicine (US), 2013 Apr 5—Identifier NCT00840749. Randomized Study to compare CyberKnife to Surgical resection in stage I Non-small cell lung cancer (STARS) 2209 Feb 7 (Edited 2015 Apr 13)
18. Clinical/Trials.gov (Internet). Bethesda (MD): National Library of medicine (US) 2015 jun 2 –Identifier NCT00687986. Trial of Either surgery or Stereotactic Radiotherapy for early Stage (IA) Lung Cancer (ROSEL): 2008.
19. Demaria S, Fomenti S. Can abscopal effects of local radiotherapy be predicted by modeling T cell traicking? Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2016;4:29–31
20. 1. Deterbeck F, Bofa D, Kim A, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. Chest. 2017;151(1):193–203
21. Diwanji T, Mohindra P, Vyhuis M, et al. Advances in radiotherapy techniques an delivery for non-small cell lung cancer: Beneits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. Translational Lung Cancer Research. 2017;6(2):131–147
22. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO consensus conference in lung cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2015;26:1573–88.
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. Int J Cancer. 2015;136: E359–86.
24. Fernandez IP, Quero A, Cueto Ladron de Guevara A: Tratamiento quirurgico del CNCP metapas I y II. Revista Española de Patología Torácica. 2017;21(2, Suppl I):79–84
25. Hopmans W, Damman OC, Senan S, Hartemink KJ, Smit EF, Timmermans DR. A patient perspective on shared decision making in stage I non-small cell lung cancer: a mixed methods study. BMC Cancer. 2015;15:959.
26. Janes S, Takrar R, Singer J, et al. London Cancer. Radiotherapy Guideline for Treatment of Lung Cancer. London Cancer, North and East. June 2014;10:304–337
27. Longo D. Recent developments in radiotherapy. The New England Journal of Medicine. 2017;14:1065–1075
28. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. Radiother Oncol. 2015;114:138–47.

29. Macbeth F, Abrat R, Cho K, et al. Lung cancer management in limited resource settings: Guideline for appropriate good care. IAEA clinical Guideline. Radiotherapy and Oncology. 2007;82:123–131
30. Mahmood S, Bilal H, Faivre-Finn C, et al. Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with stage I non-small cell lung cancer? Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2013;17(5):845–853
31. Movsas B, Hu C, Sloan J, Bradley J, Komaki R, Masters G, et al. Quality of life analysis of a radiation dose-escalation study of patients with non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the radiation therapy oncology group 0617 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2016;2:359–67.
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology — Non-small-cell lung cancer. Fort Washington, org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [Accessed: 21 September 2017]
33. Oncology Evidence-based Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(18):2100–2105
34. Palma D, Visser D, Lagerward FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: A population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. Radiotherapy and Oncology. 2011;101(2):2404
35. Ricardi U, Frezza G, Filippi AR, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for stage I histologically proven non-small cell lung cancer: an Italian multicenter observational study. Lung Cancer. 2014;84:248–53.
36. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics 2017. Cancer Journal for Clinicians. 2017;67:7–30
37. Van der Voort VZ, Prevost JB, Hogerman MS, et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: Clinical outcome. Radiation Oncology. 2009;91:296–300
38. Yu J, Soulos P, Crammer L, et al. Comparative effectiveness of surgery and radiosurgery for stage I non-small cell lung cancer. Cancer. 2015;121:2341–2349
39. Monjazebe A, Kelly K. Clinical trials integrating immunotherapy and radiation for non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10:1685–1693
40. Zenng X, Schipper M, Kidwel K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2014;9083:603–611
41. Valle LE, Jagsi R, Robiak SN, Zornosa C, et al. Variation in definitive therapy for localized non-small cell lung cancer among National Comprehensive Cancer Network Institution. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016; 94(2):360–367
42. Lagerward FJ, Veretegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcome of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operative stage I non-small cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2012;83(1):384–353
43. Cancer Council Australia Lung Cancer. Guideline Working Party. Clinical Practice Guideline for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia; 2015:874
44. Villar Alvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, et al. Recomendaciones de SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, Archivos de Bronconeumología. 2016;52(Supl 1):2–62
45. Garrido P, Olmedo M^a E. State of the art of radiotherapy. Transl Lung Cancer Res. 2013;2(3):189–199
46. Slotman BJ, Lagerward FJ, Senan S. 4D imaging for target definition in stereotactic radiotherapy for lung cancer. Acta Oncologica. 2006;45(7):966–972
47. Gore EM, Bae K, Wing SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(3):272–278
48. Speruto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(4):419–425
49. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognosis factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1997;37(4):745–751
50. Roswit B, Patno ME, Rapp R. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large randomized study of radiation therapy versus placebo. Am J Roentgenol. 1968;90:688–697.
51. Bradley DJ, Paulus R, Komaki R, Masters GA, Forster K, Schild SE et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer. Results on radiation dose in RTOG 0617. J Clin Oncol. 2013;31(Suppl.): abstr.7501.
52. Arya Amini, Steven H Lin, Caimiao Wei, Pamela Allen, James D Cox and Ritsuko Komaki. Accelerated hypofractionated radiation therapy compared to conventionally fractionated radiation therapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. Radiation Oncology 2012;7:33

N. G. Semykoz^{1,2}, A. Y. Chumakov¹, M. O. Motriy¹, S. Y. Morozova¹, K. A. Ladur¹,

A. V. Motriy^{1,2}, A. V. Bondar^{1,2}

Radiation therapy in the combined treatment of non-small cell lung cancer. Radiation exposure, dose fractionation

1. G. V. Bondar Republican Cancer Center

2. State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University»

Lung cancer is the most frequently diagnosed oncological disease in the world and the main cause of cancer mortality, leading to over 1.6 million of deaths annually. Eighty-five percent of diagnoses are non-small cell lung cancer. Brain metastases are diagnosed in approximately 10% of lung cancer patients at time of diagnosis and approximately 40%-50% of patients will be diagnosed with brain metastases during the course of their disease. The role of radiation therapy has proved itself more effectively in a locally advanced process and in the early stage of non-small cell lung cancer. Nonetheless, the thorax remains a challenging anatomical site for radiation therapy delivery, due to the low electron density of lung, respiratory- and cardiac-induced tumor motion, and proximity of critical structures such as the esophagus and spinal cord. While advanced radiation therapy technologies can address many of these challenges, in most cases, the clinical benefit of such technology still needs to be demonstrated, especially since radiation oncology was the medical specialty generating the greatest increase in Medicare expenditures between 2003 and 2009. However, the evaluation of new technologies remains challenging. This review will discuss the current state of modern radiotherapy for non-small cell lung cancer, limitations, and strategies to improve clinical outcomes in the future.

Keywords: non-small cell lung cancer, radiation therapy, stereotactic radiation therapy, dose fractionation