

Ф.Ф. Муфазалов¹, К.В. Мансуров^{1,2}, В.С. Занега³, Д.Р. Гильманова⁴
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер»
Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Городская больница № 1», г. Октябрьский

⁴АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга), г. Москва

Рак легкого – наиболее распространенное заболевание онкологической патологии. По статистике ежегодно регистрируется более 2 млн. новых случаев рака легкого по всему миру из них около 60 тыс. в России. Прослеживается тенденция к росту данного заболевания. По данным различных источников примерно 85% всех раков легкого составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ). Тактика его лечения и прогноз в отношении качества жизни пациента напрямую зависят от точности и быстроты (на ранних стадиях) выявления данного заболевания. Большое значение в диагностике и стадировании рака легкого имеют лучевые методы исследования. Стандарты лечения больных НМРЛ основаны на данных мета-анализов 1998 года, в которых не учитываются возможности современной лучевой терапии, а следовательно, есть необходимость в пересмотре имеющихся стандартов лечения, о чем упоминается во многих статьях различных авторов.

Большими темпами идет развитие клинической радиологии. Ежегодно совершенствуются технология и эффективность радиотерапии, уменьшается общая лучевая нагрузка на организм, что в свою очередь повышает качество послеоперационного локального контроля и способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов. В данном обзоре литературы представлены наиболее перспективные тенденции в лечении НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адьювантная радиотерапия, химиолучевая терапия, стандарты лечения.

F.F. Mufazalov, K.V. Mansurov, V.S. Zanega, D.R. Gilmanova
**MODERN ASPECTS OF ADJUVANT RADIOTHERAPY OF NON-SMALL CELL
LUNG CANCER**

Abstract: Lung cancer is the most common disease among cancer pathology. According to statistics, every year more than 2 million of new cases are registered around the world, of which about 60 000 in Russia. There is also a tendency of growth of the disease. According to various sources, approximately 85% of all lung cancers are non-small cell carcinomas (NSCLC). Tactics of its treatment and prognosis, in relation to the quality of life of the patient, depends on the accuracy and time (on the early stages) of detection of the disease. Radiation research methods are important in the diagnosis and staging of lung cancer. The treatment standards for NSCLC patients are based on the 1998 meta-analyses, which do not take into account the possibilities of modern radiotherapy, therefore, there is a need to reconsider the existing treatment standards, as mentioned in many articles by various authors.

The development of clinical radiology is progressing rapidly. Every year the technology and efficiency of radiotherapy is improved, the total radiation load on the body is reduced. This, in turn, improves the quality of postoperative local control and increases overall and relapse-free survival. This review presents the most promising trends in NSCLC therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, adjuvant radiotherapy, chemoradiotherapy, treatment standards.

Наиболее распространенным заболеванием онкологической патологии является рак легкого. По данным различных источников примерно 85% всех раков легкого составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ) [1,2]. По статистике ежегодно регистрируется более 2 млн. новых случаев рака легкого по всему миру (по данным GLOBOCAN, 2018), из них около 60 тыс. в России. Прослеживается тенденция к росту данного заболевания, при котором смертность составляет свыше 1,8 млн. человек [10].

Золотым стандартом лечения пациентов с НМРЛ на ранних стадиях (I, II и IIIA) считается хирургическое вмешательство с последующей адьювантной химиотерапией. Стоит отметить, что НМРЛ поддается хирургическому лечению лучше, чем мелкоклеточный рак легких. Пятилетняя выживаемость пациентов после радикальной операции составляет 60–90% при I стадии, 30–70% при II и 10–30% при IIIA стадии [9].

До настоящего времени роль послеоперационной (адьювантной) лучевой терапии (ПОЛТ) в лечении больных после радикальных хирургических вмешательств по поводу НМРЛ остается недостаточно изученной. Послеоперационная лучевая терапия дает возможность проведения максимального локального контроля. Принимая во внимание высокий процент локального рецидива после оперативного лечения и адьювантной химиотерапии, стоит задуматься о сочетании химио- и лучевой терапии.

Ввиду бессимптомности протекания некоторых форм НМРЛ на ранних стадиях около 70% пациентов обращаются за помощью на IIIB – IV стадиях заболевания. Они в большинстве случаев лечатся консервативно. Этим пациентам показано сочетанное применение лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ). Пятилетняя выживаемость при этом составляет 20–30%, а средняя продолжительность жизни варьирует от 17 до 28 месяцев [1].

PORT Meta-analysis, проведенный в 1998 г., значительно ограничил показания к проведению ПОЛТ у больных НМРЛ, что легло в основу большинства рекомендаций по лечению рака легкого. Это привело к снижению ПОЛТ у больных с распространением метастазов в регионарные лимфоузлы (стадия N2) с 65% пациентов в 1995 г. до 37% в 2002 г. [3].

На основании 11 рандомизированных исследований в базе данных Кокрановской библиотеки в 2010 г. опубликованы результаты мета-анализа, в котором показано, что проведение ПОЛТ ассоциировалось с увеличением риска смертности на 18% и снижением двухгодичной выживаемости на 5% [4]. Тем не менее отмечалось снижение частоты локальных рецидивов на 24%. Вопрос о ПОЛТ при раке в стадии pN2 оставался открытым и заслуживал дальнейших исследований.

Е. Chmielewska с соавт. указали на высокую эффективность адъювантной ЛТ у пациентов с НМРЛ I-II стадий при наличии микро- и макроскопической инвазии опухолевых клеток, что значительно увеличило безрецидивную выживаемость и уровень локального контроля. При этом однолетняя выживаемость была достигнута у $78,02 \pm 2\%$, а пятилетняя – у $31,03 \pm 2\%$ пациентов [6].

Apar K. Ganti с соавт. в своем ретроспективном исследовании проанализировали результаты лечения 7328 пациентов с НМРЛ IIIA и IIIB стадий и отметили, что применение хирургического лечения совместно с химиолучевой терапией значительно улучшает результаты лечения [2].

Керка L. с соавт. изучили токсичность ПОЛТ. Проводился анализ результатов лечения 171 пациента с pN2 НМРЛ с применением 3D-конформной ЛТ и 120 пациентов с pN1 НМРЛ без ПОЛТ. За двухлетний период наблюдения существенных различий в легочно-сердечных осложнениях не обнаружено, частота летальных исходов от онкологических заболеваний в группе ПОЛТ составила 5,3% и 5,0% без ПОЛТ [7].

Опубликованные в 2014 г. данные мета-анализа показали, что проведение ПОЛТ с использованием современных технологий облучения у больных раком легкого IIIA стадии снижает число местных рецидивов и повышает выживаемость после хирургического лечения [5].

Ученые из университета Cattolica del Sacro Cuore (Италия) опубликовали результаты рандомизированного исследования показаний к проведению ПОЛТ. По представленным данным показаниями к ПОЛТ являются:

1) нерадикально выполненное оперативное вмешательство; 2) обнаружение клеток в проксимальном крае резекции; 3) морфологически диагностированное поражение N2 уровня. В исследовании участвовали 104 пациента с I стадией НМРЛ. Терапия проводилась с использованием современных методов планирования и проведения лучевой терапии (ЛТ). Для лечения использовались современные линейные ускорители электронов с коррекцией неоднородностей, лимитированные объемы облучения в режиме стандартного фракционирования – 1,8 Гр. Суммарная очаговая доза составила 50,4 Гр. В результате значительно снизился риск местных рецидивов на 23% в контрольной группе против 2,2% в группе ПОЛТ ($p=0,002$), 5-летняя выживаемость с ПОЛТ составила 67%, без ПОЛТ – 58% ($p=0,048$). Лучевая токсичность оставалась приемлемой и не требовала дополнительной коррекции [1].

На данный момент прогрессивными технологиями, которые успешно применяются в терапии НМЛР, являются: 1) ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT); 2) ЛТ с визуальным контролем (IGRT); 3) VMAT – ротационная объемно-модулированная ЛТ; 4) стереотаксическая ЛТ [1].

Продолжается исследование Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (Lung ART), организованное исследовательской группой с участием Intergruope Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT 0503), United Kingdom group (UK 11/NW/0075) и EORTC (EORTC 22055-08053) (NCT00410683). При данном исследовании сравнивается радикальное оперативное лечение с 3D-конформной ЛТ с радикальным хирургическим лечением без последующей 3D-конформной ЛТ. Химиотерапия рассматривается как в адъювантном, так и в неоадъювантном режиме. Окончание исследования запланировано на 2022 г. [8].

На сегодняшний день показаниями к проведению ПОЛТ являются: нерадикально выполненное оперативное вмешательство, обнаружение клеток в проксимальном крае резекции, морфологически диагностированное поражение N2 уровня. Основанием к формированию данных показаний явились результаты ряда выполненных мета-анализов.

Заключение

Таким образом, в лечении НМРЛ на ранних стадиях лидирует радикальная хирургия. Для дальнейшего контроля над заболеванием, необходимо рационально совмещать возможности ПОЛТ и системной химиотерапии.

Последние исследования говорят о том, что применение ПОЛТ демонстрирует значительное повышение уровня локального контроля без рецидивной и общей выживаемости пациентов с НМЛР IIB и IIIA стадий. Современные системы планирования позволяют добиться улучшения результатов лечения данной категории пациентов за счет целенаправленного интенсивного воздействия на

зоны поражения и одномоментного снижения повреждения окружающих здоровых тканей.

Исходя из вышеизложенного, является актуальным проведение исследований пациентов с НМРЛ с применением ПОЛТ, так как современные технические возможности ЛТ снижают риск рецидива, увеличивают выживаемость и нивелируют отдаленные лучевые осложнения.

Сведения об авторах статьи:

Муфазалов Фагим Фанисович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: prffm@mail.ru.

Мансуров Камилль Вахитович – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач рентгенолог ГБУЗ РКЦД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: kamilmv@mail.ru.

Занега Вадим Сергеевич – врач-хирург ГБУЗ РБ ГБ №1 г. Октябрьский. Адрес: 452616, г. Октябрьский, ул. Кувкина, 30. E-Mail: vadr88@mail.ru.

Гильманова Дилара Раисовна – врач-радиотерапевт АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга). Адрес: г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, 10. E-mail: gilmanovadr@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоголин, Д. Лучевая терапия в лечении немелкоклеточного рака легкого/Д. Гоголин, И. Гулидов, Ю. Рагулин // Врач. – 2016. – № 2. – С. 46-48.
2. Apar K. Ganti Effect of Surgical Intervention on Survival of Patients With Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer A Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) Database Analysis/ Apar K. Ganti, Wilson Gonsalves, Fausto R. Loberiza, [et al.] // American Journal of Clinical Oncology – V. 39. – № 2. – April 2016. – P. 142-146.
3. Bekelman J. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer/ Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P. [et al.] // Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 66 (2). – P. 492-499.
4. Billiet C. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis / Billiet C., Decaluwé H., Peeters S. [et al.] // Radiother. Oncol. – 2014. – Vol.110 (1). P. 3-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Burdett S. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer/ Burdett S., Rydzewska L., Tierney J.F. [et al.] // Lung Cancer. – 2013. – V.80. – P:350-2.
6. Chmielewska E. Evaluation of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. A retrospective study/ Chmielewska E., Jodkiewicz M., Karwański Z. // Pneumonologiai Alergologia Polska. – 2012. – V. 80, no 2. – P. 109-119.
7. Kepka L., Bujko K., Orlowski T.M. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy // RadiotherOncol 2011;98:238-43.
8. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected nonsmall cell lung cancer: a reassessment based on new data / Le Péchoux C. // Oncologist. – 2011. – Vol. 16 (5). – P. 672-681. doi: 10.1634 / theoncologist.2010-0150.
9. Maeda R. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification/ Maeda R, Yoshida J, Ishii G [et al.] // Chest. – 2011. – V. 140. – P: 1494-1502.
10. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg

REFERENCES

1. Gogolin D. Luchevaya terapiya v lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo/D. Gogolin, I. Gulidov, YU. Ragulin // Vrach. – 2016. – № 2. – S. 46-48.(In Russ.).
2. Apar K. Ganti Effect of Surgical Intervention on Survival of Patients With Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer A Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) Database Analysis/ Apar K. Ganti, Wilson Gonsalves, Fausto R. Loberiza, [et al.] // American Journal of Clinical Oncology – V. 39. – № 2. – April 2016. – P. 142-146.
3. Bekelman J. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer/ Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P. [et al.] // Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 66 (2). – P. 492-499.
4. Billiet C. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis / Billiet C., Decaluwé H., Peeters S. [et al.] // Radiother. Oncol. – 2014. – Vol.110 (1). P. 3-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Burdett S. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer/ Burdett S., Rydzewska L., Tierney J.F. [et al.] // Lung Cancer. – 2013. – V.80. – P: 350-2.
6. Chmielewska E. Evaluation of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. A retrospective study/ Chmielewska E., Jodkiewicz M., Karwański Z. // Pneumonologiai Alergologia Polska. – 2012. – V. 80, no 2. – P. 109-119.
7. Kepka L., Bujko K., Orlowski T.M. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy // RadiotherOncol 2011;98:238-43.
8. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected nonsmall cell lung cancer: a reassessment based on new data / Le Péchoux C. // Oncologist. – 2011. – Vol. 16 (5). – P. 672-681. doi: 10.1634 / theoncologist.2010-0150.
9. Maeda R. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification/ Maeda R, Yoshida J, Ishii G [et al.] // Chest. – 2011. – V. 140. – P: 1494-1502.
10. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg