

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-26-34

**Цитирование:** Арсеньев А. И., Канаев С. В., Новиков С. Н., Барчук А. А., Антипов Ф. Е. Современные тенденции использования лучевой терапии в лечении местнораспространенных (IIIА/Н2 стадия) и ранних форм (I – II стадия) немелкоклеточного рака легкого, или роль лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого на современном этапе // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 26–34.

## Современные тенденции использования лучевой терапии в лечении местнораспространенных (IIIА/Н2 стадия) и ранних форм (I–II стадия) немелкоклеточного рака легкого, или Роль лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого на современном этапе

А. И. Арсеньев, С. В. Канаев, С. Н. Новиков, А. А. Барчук, Ф. Е. Антипов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

**Резюме:** Двумя основными направлениями исследований эффективности лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), позволяющими надеяться на радикальность и удовлетворительные отдаленные результаты являются: 1) лечение местнораспространенного (IIIА/Н2 ст.) НМРЛ и 2) лечение ранних форм (I ст.). В литературном обзоре показано, что послеоперационная лучевая терапия способна увеличить общую выживаемость, уменьшить частоту местных рецидивов при IIIА/Н2 стадии НМРЛ, однако ее положительный эффект может нивелироваться повреждением окружающих структур. Очевидно, что решение задачи улучшения результатов ЛТ лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования. Ни одно бимодальное лечение не показало преимуществ перед прочими сочетаниями. Некоторое улучшение выживаемости отмечено в ряде исследований с использованием трехмодального лечения, однако оно сопряжено с увеличением доли послеоперационных осложнений, особенно после пневмонэктомий. Гетерогенность группы IIIА/Н2 НМРЛ, не до конца определенные критерии их операбельности представляют определенную сложность для корректного сопоставления результатов лечения, что требует дальнейшей дискуссии и изучения. В большинстве исследований недостаточно внимания уделено влиянию мультимодальных методик на качество жизни пациентов, что с учетом сопоставимых результатов лечения может иметь решающее значение в определении показаний и противопоказаний к нему. Пока не представляется возможным сделать обоснованные выводы об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в качестве альтернативы хирургическому методу при лечении раннего (I стадия) НМРЛ, необходимо безотлагательное проведение рандомизированных контролируемых исследований с учетом предполагаемого высокого потенциала метода.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого; послеоперационная лучевая терапия, химиолучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия

### Информация об авторах

Андрей И. Арсеньев, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, andrey.arseniev@mail.ru

Сергей В. Канаев, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, kanaev37@mail.ru

Сергей Н. Новиков, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, krokon@mail.ru

Евгений В. Левченко, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, levchenko@newmail.ru

Антон А. Барчук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, barchuk.anton@gmail.com

Филипп Е. Антипов, «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, antipovmd@gmail.com

## Введение

Заболеваемость раком легкого (РЛ) в мире достигает 1,2 млн. случаев, что приводит к ежегодной гибели 183000 человек в Европе и 160000 в США. В Российской Федерации РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Количество заболевших им ежегодно превышает 50 тысяч человек, причем умирают от него 90–96% заболевших, а свыше 50% из них – уже в год постановки диагноза. Несмотря на бурное развитие диагностических и лечебных технологий, 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за последние полвека не меняется, не превышая 15–20%. При этом известно, что эффективность лечения находится в прямой зависимости от распространенности опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий. Так, если для I стадии 5-летняя выживаемость может достигать 70–80%, то для IV не превышает 5%. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остается не решенной проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея местнораспространённые, либо генерализованные формы опухоли. Восемьдесят процентов всех случаев – немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и 15–30% этой формы опухоли выявляется на этапе болезни IIIА/Ν2 [1, 16, 41].

Вообще, изучению эффективности лучевой терапии (ЛТ) – радикальной, паллиативной, симптоматической – при лечении всех форм и стадий НМРЛ, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами, на протяжении последних десятилетий посвящено множество работ. Однако двумя основными направлениями исследований, позволяющими надеяться на радикальность и удовлетворительные отдаленные результаты являются: 1) лечение местнораспространенного (IIIА/Ν2 ст.) НМРЛ и 2) лечение ранних форм (I ст.), в том числе с использованием стереотаксических методик.

### Лучевая терапия в лечении местнораспространенного НМРЛ

До настоящего времени роль послеоперационной (адьювантной) дистанционной лучевой терапии (ПОЛТ) в лечении больных после радикальных хирургических вмешательств по поводу НМРЛ остается недостаточно изученной. Сложность интерпретации результатов лечения обусловлена в том числе тем, что НМРЛ с ипсилатеральными метастазами в лимфоузлах средостения (IIIА/Ν2) включает в себя весьма гетерогенные группы: 1) опухоли, степень распространения которых (pN2) установлена только после радикального хирургического вмешательства; 2) потенциально резектабельная группа с клинически предполагаемым поражением лимфоузлов

(cN2) при использовании позитронно-эмиссионной либо однофотонной томографии и 3) неоперабельная группа с определяемым при мультиспиральной компьютерной томографии множественным метастатическим поражением лимфатических узлов (конгломераты и «bulky»). У всех пациентов из этих групп встает вопрос о целесообразности проведения: химио-, лучевой или химиолучевой терапии в адьювантном, неоадьювантном (индукционном) либо самостоятельном вариантах. В последнее время особое внимание уделяется именно бимодальным режимам при наличии у больных достаточных функциональных резервов [16].

Совершенствование хирургических вмешательств при НМРЛ, внедрение систематической лимфодиссекции по принципиальным соображениям, появление эффективных химиопрепаратов неоднократно заставляли возвращаться к оценке роли адьювантной (послеоперационной) лучевой терапии. Проведенные рандомизированные исследования в конце XX века так и не смогли однозначно ответить на вопросы о показаниях к проведению ПОЛТ. Так, опубликованный в 1998 г. метаанализ, не продемонстрировавший преимуществ ПОЛТ, на долгое время определил негативное отношение к ПОЛТ и послужил основой клинических рекомендаций. При этом данное исследование неоднократно подвергалось критике, а среди недостатков отмечались неверное определение показаний к лечению, использование несвоевременной техники, неправильно подобранные поля облучения и очаговые дозы [22, 32]. В 2006 г. было опубликовано исследование, основанное на базе данных «Surveillance Epidemiology and End Results» в отношении пролеченных в 1998–2002 гг. 7465 больных НМРЛ II–III стадии, 47% из которых проводили ПОЛТ. При этом в когорте больных N0 и N1 использование ПОЛТ сопровождалось снижением выживаемости, а у пациентов со статусом N2 – статистически значимым увеличением 5-летней выживаемости (27% против 20%) [20].

В 2016 г. S. Burdett et al. опубликовали в базе данных Кокрановских систематических обзоров результаты метаанализа на основе 11 (n=2343) рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКТ), сопоставляющих эффективность только хирургического лечения НМРЛ по сравнению с группой, в которой дополнительно проводилась ПОЛТ (Belgium 1966; CAMS 1981; EORTC 08861; GETCB 04CB86; GETCB 05CB88; Italy 2002; Korea 2007; LCSG 773; Lille 1985; MRC LU11; Slovenia 1988). Анализ продемонстрировал значительное ухудшение выживаемости с отношением рисков (hazard ratio – HR) 1,18, т.е. с относительным увеличением риска смерти на 18%. Это эквивалентно снижению общей выживаемости на 5% за два года (95%CI:2–9%) с 58 до 53%, без различия в подгруппах. Для местной безрецидивной выживаемости (БРВ) отношение рисков составило HR=1,12 (95%CI:1,01–1,24); p=0,03, а для отдаленной БРВ – HR=1,13 (95% CI:1,02–1,24), p=0,02, в пользу только хирургического лечения.

Анализ общей БРВ обнаружил  $HR=1,10$  (95%CI:0,99–1,21), демонстрируя неблагоприятное воздействие ПОЛТ ( $p=0,07$ ) с 10% относительным увеличением риска рецидива или смерти, что эквивалентно абсолютному уменьшению БРВ на 3% в течение 2 лет (95%CI:0–7%) с 48 до 45%. Общая выживаемость (ОВ) не зависела от дозы (менее либо более 45 Гр), метода ее подведения (кобальтовая пушка или линейный ускоритель – ЛУ), стадии, возраста и пола ( $p=0,18–0,67$ ). Авторы сделали вывод о том, что ПОЛТ после радикального удаления опухоли при НМРЛ неоправдана и не должна включаться в стандартное лечение [8]. Однако следует учесть, что в этом мета-анализе речь идет об исследованиях, проведенных в 1966–2007 годах, на технологическом и методологическом уровне, существенно уступающем современным возможностям. Так, систематические обзоры, опубликованных Patel S. H. et al. и С. Billiet et al. в 2014 г., включающие РКТs и ретроспективные исследования, позволяющие сравнить эффективность использования прежних методик и только ЛУ, продемонстрировали преимущества ПОЛТ [7,30]. В частности, в работе С. Billiet et al. оценка выживаемости проведена в 11 рандомизированных исследованиях, включающих 2387 пациентов, в 4 из них применялись только ЛУ. Если для всей группы больных не было выявлено положительного эффекта ПОЛТ –  $HR=1,02$  (95%CI:0,84–1,24),  $p=0,84$ , то при использовании ЛУ отмечено значимое улучшение выживаемости –  $HR=0,76$  (95%CI:0,61–0,95),  $p=0,02$ . Используя коэффициент относительного риска, авторы рассчитали теоретический выигрыш ОВ за счет использования современных технологий ПОЛТ при I–III стадиях НМРЛ,  $HR=1,32$ . Как показало гипотетическое моделирование, проведение ПОЛТ только ЛУ позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов:  $HR=0,31$  (95% CI:0,12–0,79),  $p=0,01$  [7].

Любопытные данные опубликованы в 2015 г. С. D. Corso et al. в отношении радикально оперированных в 1998–2006 гг. 30552 больных НМРЛ II–III стадий на основании национальной базы данных рака (NCDB). Показано, что проведение ПОЛТ приводило к снижению показателей пятилетней выживаемости пациентов с N0 (48% против 37,7%,  $p<0,001$ ) и N1 (39,4% против 34,8%,  $p<0,001$ ), в то время как у больных с N2 отмечено ее увеличение (27,8% против 34,1%,  $p<0,001$ ). Причем при СОД 45–54 Гр установлены более высокие показатели 5-летней выживаемости по сравнению с пациентами без ЛТ (38% против 27,8%,  $p<0,001$ ), в то время как у больных, получавших более 54 Гр, отдаленные результаты значимо не различались между группами  $HR=0,85$  (95%CI:0,76–0,94),  $p<0,001$  [11]. В исследовании С. В Канаева и соавт. (2012 г.), включившем 566 пациентов, удалось установить, что при IIIA (N2) стадии НМРЛ проведение ПОЛТ классическим фракционированием (1,5–2,0 Гр 5 раз в неделю) до СОД 45–55 Гр статистически значимо улучшает ОВ – как 1-годовалую (76,7% против 46,6%), так и 3-летнюю (31,3% против

19,3%), и 5-летнюю выживаемость (19,7% против 14,7%) ( $p=0,01$ ) [1].

Учитывая, что НМРЛ – опухоль с одним из наиболее высоких уровней репопуляции, логичны попытки проведения синхронной либо последовательной химиолучевой терапии (ХЛТ). Отдельный интерес представляет и радиосенсибилизирующий эффект цитостатиков [27]. Ранее уже было показано, что проведение предоперационной химиотерапии увеличивает 5-летнюю выживаемость до 17–36% [41]. В мета-анализе из базы данных Cochrane, опубликованном в 2010 г. N. O'Rourke et al., включившем данные о результатах лечения 2728 больных НМКРЛ из 19 РКТs, показано, что ХЛТ приводит к снижению риска смерти от НМРЛ на 14% по сравнению с только ЛТ [27]. Другой мета-анализ, A. Auperin et al. (2010 г.; 1295 пациентов; 6 РКТs) продемонстрировал аналогичные данные – общая 3-летняя выживаемость увеличилась на 5,7% [4]. В рандомизированном исследовании III фазы по изучению эффективности адъювантной химиотерапии цисплатином и винорельбином в лечении операбельных больных НМРЛ IV–IIIA стадии (ANITA) ПОЛТ получили 232 из 840 больных. Проведенный анализ обнаружил положительный эффект облучения у больных с pN2 заболеванием и негативное влияние у больных с pN1, получающих послеоперационную адъювантную химиотерапию [13]. В исследовании Mikell J.L. et al., опубликованном в 2015 г. представлены сведения о 2115 радикально оперированных в 2004–2006 гг. больных НМРЛ с pN2, получавших адъювантную химиотерапию, 918 (43,4%) из них дополнительно проведена ПОЛТ. Продemonстрировано значимое увеличение медианы выживаемости (МВ) в группе облучения – 42 мес. против 38 мес. и 5-летней выживаемости ( $p=0,048$ ) [26].

В РКТ исследовании Eberhardt W.E. E. et al. (ESPATUE; 2015 г.) 246 пациентов с IIIA и IIIB стадиями НМРЛ получали индукционную химиотерапию (3 цикла цисплатин/паклитаксел), синхронную химиолучевую терапию (СОД 45 Гр; 1,5 Гр 2 два раза в сутки; цисплатин/винорельбин). При медиане наблюдения 78 месяцев отдаленные результаты были вполне удовлетворительными и статистически значимо не различались между группами: 5-летняя ОВ 44% против 40% (log-rank  $p=0,34$ ) и БРВ 32% против 35% ( $p=0,34$ ) [15]. В исследовании EORTC (2007 г.), которое многие признают ключевым, было включено 582 пациента с IIIA стадией. Всем участникам проведено 3 индукционных цикла ХТ на основе препаратов платины, затем больные с эффектом лечения по данным КТ были рандомизированы в группы хирургического лечения ( $n=167$ ) либо ЛТ ( $n=165$ ). Послеоперационная летальность составила 4% в течение 30 дней для всех резекции и 7% для пациентов, перенесших пневмонэктомию. МВ и 5-летняя выживаемость в группе хирургического лечения составили 16,4 мес. и 15,7%, против 17,5 мес. и 14% в группе ХЛТ лучевой терапии ( $HR=1,06$ ; CI:0,84–1,35;

$p=0,596$ ). Таким образом, преимуществ хирургического лечения перед ЛТ в лечебных дозах после индукционной химиотерапии выявлено не было [41]. В мета-анализе, опубликованном Р. J. McElnay (2015 г.), включающем 4 исследования, в том числе EORTC 08943 и RTOG 89–01, вновь не обнаружено различий в ОВ между группами пациентов, получавших хирургическое либо бимодальное лучевое лечение после индукционной ХТ ( $HR=1,01$ ;  $95\%CI:0,82–1,23$ ;  $p=0,954$ ). Причем при сопоставлении ОВ с группой, где хирургическое лечение было этапом тримодального лечения, отношение рисков составило  $HR=0,87$  ( $95\%CI:0,75–1,01$ ;  $p=0,068$ ). А сравнение эффективности би- и тримодального лечения в целом с результатами в группе хирургического лечения показало  $HR=0,92$  ( $95\%CI:0,81–1,03$ ;  $p=0,157$ ) [25]. Исследование CALGB (Cancer And Leukemia Group B; 2007 г.) показало, что проведение 2 курсов карбоплатин/паклитаксел с последующим облучением на фоне этих же препаратов дает лишь незначительное преимущество в МВ (12 против 14 мес.,  $p=0,3$ ) и 2-летней выживаемости (29% против 31%) при более выраженной гематологической токсичности в группе индукционной химиотерапии [42]. В исследовании Belani C.P. et al. (2005), сравнивали результаты лечения 3 групп пациентов с различными комбинациями химиотерапии и облучения, а наихудшие показатели ОВ были отмечены в группах последовательной ХЛТ, индукционной химиотерапии с последующей ХЛТ, в сравнении с группой консолидирующей химиотерапии [5]. В исследовании N. Ezer et al. сравнили результаты индукционной ХЛТ 1878 больных НМРЛ III стадии старше 65 лет (SEER регистр); по схемам карбоплатин/паклитаксел и цисплатин/этопозид [17] и не обнаружили различий в показателях ОВ ( $HR=0,98$ ;  $95\%CI:0,86–1,12$ ) и раково-специфической выживаемости ( $HR=0,99$ ;  $95\%CI:0,84–1,17$ ). R. Santana-Davila et al. (2015 г.) в ходе анализа данных лечения 1842 больных (регистры VHA – Veterans Health Administration, 2001–2010 гг.) подтвердили отсутствие различий в показателях ОВ при использовании этих схем. [2, 36]. Изучение K.S. Albain et al. (PKTs; Intergroup 0139;  $n=429$ ; 2009 г.) эффективности трехмодального лечения, сочетающего индукционную ХЛТ (цисплатин/этопозид/45 Гр с последующим хирургическим лечением в сравнении с только ХЛТ (цисплатин/этопозид/61 Гр) не позволило найти существенных различий в МВ (23,6 против 22,2 месяцев). Однако время до прогрессирования и 5-летняя БРВ оказались статистически значимо выше в группе трехкомпонентного лечения (12,8 vs 10,5 мес. и 22% vs 11%;  $p=0,017$ ) [3, 24]. В III фазе Швейцарского исследования (PKTs; The Swiss Group for Clinical Cancer Research – SAKK; 23 центра; 2015 г.) проводилось сравнение эффективности трех- и двухмодального лечения (с/без ЛТ). После индукционной ХТ (цисплатин/доцетаксел) пациентов рандомизировали в 2 группы: радикальной операции + ЛТ (44 Гр; 22 фракции) и только хирургиче-

ского лечения. Существенных различий между группами не определено: МВ без прогрессирования 12,8 vs 11,6 мес. ( $95\%CI:9,7–22,9$ ;  $p=0,67$ ); медиана ОВ – 37,1 vs 26,2 мес. ( $95\%CI:19,9–42,1$ ). Авторы делают вывод, что проведение ПОЛТ не дает преимуществ в отдаленных показателях, а следовательно проведения неоадьювантной ХТ достаточно у больных с IIIА/Н2 стадией НМРЛ [31]. Мета-анализ, выполненный Y. P. Xu et al. (2015 г.), сопоставляющий те же группы и включивший данные 5 исследований (PKTs: EORTC 08941; Intergroup 0139; RTOG 89–01; Katakami 2012; Thomas 2008; Shepherd 1998) не обнаружил разницы в ОВ ( $HR=0,79$ ;  $CI:0,57–1,09$ ;  $p=0,15$ ), как и ряд последующих мета-анализов [32, 33, 34, 43, 44].

Наиболее изученными режимами фракционирования дозы ЛТ и ХЛТ при НМРЛ являются традиционный и гиперфракционированный. В 2011 г. W.J. Curran были опубликованы результаты рандомизированного исследования RTOG 9410, в котором пациенты получали лечение с применением трех схем: последовательная ХЛТ в традиционном режиме, синхронная ХЛТ с гиперфракционированием и синхронная ХЛТ с традиционным фракционированием, последняя оказалась наиболее эффективной и была принята за стандарт до настоящего времени [12]. В то же время активно изучается эффективность и безопасность использования ускоренных режимов облучения, подразумевающих, что СОД подводится за укороченный промежуток времени, обычно за счет увеличения числа фракций в сутки. Так, в исследовании III фазы ECOG 2597 две группы пациентов после 2 курсов индукционной химиотерапии карбоплатин/паклитаксел получали лучевую терапию либо в традиционном режиме (64 Гр), либо ускоренный курс (1,5 Гр за фракцию 3 раза в сутки до суммарной дозы 57,6 Гр) с 2-недельным перерывом. Оказалось, что МВ в группе ускоренного фракционирования в 1,5 раза выше по сравнению с группой контроля (20,3 против 14,9 мес.), а показатели двух- и трехлетней выживаемости – в 2 раза лучше [2, 5].

### Лечение ранних форм НМРЛ (I стадия) с использованием стереотаксических методик

Активное внедрение в последние годы во многих странах скрининговых программ позволяет надеяться на существенное увеличение доли пациентов с ранними формами НМРЛ [37, 45]. Хирургическое лечение, являющееся стандартом при локализованном НМРЛ, в связи с функциональными ограничениями может быть выполнено только у 65–70% больных, а у пациентов старше 75 лет их доля не превышает 50%. Продолжаются споры об оптимальном объеме операций при раннем НМРЛ. Так, в ретроспективном анализе Dziedzic R. et al. (2017 г.) изучены результаты хирургического лечения 6905 пациентов (PNLСR), которые позволили сделать вывод о том, что выполнение лобэктомии (ЛЭ) и сегментэктомии (СЭ)

позволяет добиться существенно более высоких показателей ОБ ( $\log$ -rank  $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно) по сравнению с неанатомическими резекциями легких ( $HR = 0,54$ ;  $95\%CI: 0,37-0,77$  и  $HR = 0,44$ ;  $95\%CI: 0,38-0,50$ ) [14]. В то же время в мета-анализе 12 исследований, опубликованном Cao C. et al. (2014 г.), продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий между сублобарными резекциями и лобэктомиями как в отношении ОБ ( $HR = 0,91$ ;  $95\%CI: 0,64-1,29$ ;  $p = 0,61$ ), так и БРВ ( $HR = 0,82$ ;  $95\%CI: 0,60-1,12$ ,  $p = 0,21$ ). Сопоставимые данные получены и отдельно для подгруппы сегментэктомий  $HR = 1,04$  ( $95\%CI: 0,66-1,63$ ;  $p = 0,86$ ) [9].

По данным литературы, использование конформной дистанционной ЛТ (ДЛТ) СОД 60–70 Гр при функционально неоперабельном раннем НМРЛ увеличивает МВ по сравнению с группой наблюдения лишь на 7 мес., что не позволяет считать этот метод достойной альтернативой хирургическому лечению. При этом частота местных рецидивов в случае проведения конвенциональной ДЛТ достигает 40% (6–70%) [1, 6, 13, 32, 29].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) – это вариант дистанционной лучевой терапии, при котором за короткое время выполняется прецизионное облучение небольшого объема опухоли в высокой суммарно-очаговой дозе (эквивалентная доза 90–100 Гр и выше). Точность подведения и высокий градиент падения дозы при СТЛТ позволяют значительно снизить лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани и избежать тяжелых лучевых повреждений. Дополнительным достоинством СТЛТ является то, что в некоторых случаях она может использоваться для повторного облучения при местном рецидиве после ранее проведенного курса стандартной ДЛТ [2, 19, 46].

В целом, следует отметить противоречивость суждений о целесообразности использования СТЛТ в лечении раннего НМРЛ при отсутствии убедительной доказательной базы как в пользу радиотерапии, так и против нее. К настоящему времени в мире известно о 3 попытках проведения рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность хирургического лечения и СТЛТ: ROSEL (NCT00687986), STARS (NCT00840749) и ACOSOG-RTOG (NCT01336894): все они были досрочно закрыты в результате противоречий с хирургическим сообществом и несогласованностью дизайна. В 2016 г. в Великобритании запущено рандомизированное исследование SABRTooth, результаты которого ожидаются [38].

Известно, что однократное облучение в дозе 30 Гр приводит к гибели 95% опухолевых клеток, увеличение дозы до 80 Гр – 99,5%. Onishi H. et al. [28] в 2007 г. продемонстрировали значимо лучшие показатели локального контроля и выживаемости при биологически эффективной дозе (БЭД), превышающей 100 Гр. Zhang et al. (2017 г.) в мета-анализе 34 исследований при лечении НМРЛ I стадии продемонстрировал существенно большую эффек-

тивность средней БЭД (83,2–106 Гр, 3-летняя ОБ=63,5%) или средне-высокой БЭД (106–146 Гр, 3-летняя ОБ=63,2%) по сравнению с низкой БЭД (<83,2 Гр, 3-летняя ОБ=51,9%) или очень высокой БЭД (>46Гр, 3-летняя ОБ=49,5%), ( $p = 0,004$ ) [47, 48].

## Позитивные литературные данные

Результаты знакового проспективного многоцентрового исследования II фазы RTOG 0236, опубликованные R. Timmerman et al. в 2010 г., показали, что проведение СТЛТ у функционально неоперабельных больных НМРЛ I ст. в режиме 18 Гр за 3 фракции позволяет достичь 3-летнего локорегионарного контроля у 87,2% больных, 3-летней БРВ – у 48,3%, 3-летней ОБ – у 55,8%; при этом явления токсичности 3 степени отмечены у 12,7% больных и 4 степени – у 3,6% [39]. Анализ данных амстердамского ракового регистра с 1999 по 2007 г. показал, что у больных НМРЛ I стадии старше 75 лет внедрение СТЛТ позволило значимо повысить МВ – с 16 мес. до 21 мес. ( $p < 0,01$ ) [29]. В исследовании Bertolaccini L. et al. (2015 г.) в группе больных I–II стадиями НМРЛ с функциональной неоперабельностью или отказом от операции проведение СТЛТ позволило добиться 2-летнего локального контроля у 85% больных РЛ при T1 и T2 [6]. В ретроспективной работе Grills IS et al. (2010 г.) не отмечено различий в локальном контроле и опухоли-специфичной выживаемости при сравнении результатов СТЛТ и сублобарной резекции легкого [18]. Мета-анализ X. Zheng et al. (2014), включивший 63 статьи по данной проблеме и основанный на результатах лечения 11921 пациента, также не выявил значимых различий в ОБ и локальном контроле у больных с резекцией легкого и СТЛТ [49]. Опубликованные в 2015 г. результаты двух исследований III фазы STARS (MD Anderson CC) и ROSEL (Dutch) продемонстрировали при СТЛТ и хирургическом лечении показатели 3-летней ОБ 95% против 79% ( $p < 0,05$ ) и 3-летней БРВ 86% против 80% ( $p = 0,54$ ). Токсичность 3 степени наблюдалась у 10% больных, получивших СТЛТ [10].

В основном СТЛТ используется при периферических опухолях (T1-2), однако есть сообщения о целесообразности применения метода и при центральном НМРЛ – более чем 90% локальный контроль при подведении 60 Гр за 8 фракций (ПОД 7,5 Гр) в течение 3 лет [19, 40]. В публикации Roesch J. et al. (2016 г.) сообщается о совещании 26 центров Германии и Швейцарии, посвященном использованию СТЛТ в лечении раннего центрального НМРЛ, на котором было принято, что при фракционировании следует использовать РТВ СОД 48–60 Гр за 8 фракций (максимум 125–150%). Предварительные данные свидетельствуют о достаточ-

но высокой эффективности и безопасности подобного подхода [35, 46].

Следует отметить и значительное количество исследований с **негативными выводами** в отношении эффективности СТЛТ. Так, очень любопытные данные мета-анализа (13 исследований ЛЭ; n=3436 и 24 исследования СТЛТ; n=4433) опубликовали Ma L. and Xiang J. (2016 г.). Показано, что выживаемость больных с ранними стадиями (Ia, Ib, IIa, IIb) НМРЛ в целом после выполнения видеоторакоскопических ЛЭ статистически значимо выше, чем после проведения СТЛТ при НМРЛ: 1, 2, 3 и 5-летняя ОВ после ЛЭ составили 94%, 89%, 84% и 69% по сравнению с 96%, 94%, 89% и 82% для СТЛТ, а безрецидивная выживаемость – 97%, 93%, 87% и 77% по сравнению с 86%, 80%, 73% и 58%. Однако очень важно, что у пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) существенных различий между этими альтернативными подходами выявлено не было [21]. В мета-анализе результатов лечения 6295 пациентов из National Cancer Data Base, проведенном В. А. Yerokun et al. (2017 г.), проведено сравнение эффективности СТЛТ и сублобарных резекций при раннем НМРЛ (сT1N0M0), показавшее, что в целом 5-летняя выживаемость при радиотерапии была ниже, чем при хирургическом лечении, – 30,9% (CI:26,3–35,5%) против 55,2% (CI:52,4–57,9%),  $p < 0,001$ . Сходные данные оказались в подгруппе пациентов старше 80 лет: 40,1% (CI:31,3–48,8%) по сравнению с 22,6% (CI: 13,8–32,9%), как и в подгруппе с индексом коморбидности (Charlson-Deyo Score) 2 и более ( $p < 0,001$ ) [45]. В ретроспективном анализе Shirvani S. et al. (2014 г.), проведенном в США с использованием базы данных SEER-Medicare (n=9093), сравнивались отдаленные результаты лечения пожилых пациентов (средний возраст 75 лет). Показано, что через 3 года нескорректированная смертность была самой низкой для группы больных, которым выполнена ЛЭ (25,0%), на втором месте оказались сублобарные резекции (35,3%,  $p < 0,001$ ), а на третьем – СТЛТ (45,1%,  $p < 0,001$ ). Однако радиотерапия показала более высокую ОВ, чем ЛЭ в первые 6 месяцев после постановки диагноза (HR=0,45; 95%CI:0,27–0,75), но затем этот показатель снижался (HR=1,66; 95%CI:1,39–1,99) [37]. Ретроспективное исследование на основании 318 статей, проведенное Mahmood S. et al. (2013 г.), показало, что 1-летняя ОВ у пациентов, получавших СТЛТ и сублобарные резекции, статистически значимо не различались – 85,7% против 92%, 3-летняя ОВ была существенно выше после хирургического лечения – 87,1% против 45,1%, значимой разницы в частоте ло-

кальных рецидивов не зафиксировано: 3,5–14,5% против 4,8–20%. При этом смертность в течении 30 суток после СТЛТ отсутствовала, а после сублобарных резекций достигала 2,6% [23].

## Заключение

Таким образом, ПОЛТ способна уменьшить частоту местных рецидивов при III стадии НМРЛ, однако ее положительный эффект может нивелироваться отрицательным воздействием на окружающие структуры. Очевидно, что решение задачи улучшения результатов ПОЛТ лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования. Ни одно бимодальное лечение не показало преимуществ перед прочими сочетаниями (например, ХТ и ЛТ в сравнении с ХТ и ЛТ) при резектабельном cN2 НМРЛ. Некоторое улучшение ОВ и БРВ отмечено в ряде исследований с использованием трехмодального лечения, однако оно сопряжено с увеличением доли послеоперационных осложнений, особенно после пневмонэктомий. Набор пациентов в контролируемые рандомизированные исследования по изучению эффективности мультимодального лечения сложен, долог и ограничен неоднородностью групп, статистическими сложностями, различиями в технологических и методологических возможностях при реализации хирургического и лучевого компонентов. Гетерогенность группы пациентов с опухолями (cN2) IIIA стадии НМРЛ, не до конца определенные критерии их операбельности представляют определенную сложность для корректного сопоставления результатов лечения, что требует дальнейшей дискуссии и изучения. В большинстве исследований недостаточно внимания уделено влиянию мультимодальных методик на качество жизни пациентов, что с учетом сопоставимых результатов лечения может иметь решающее значение в определении показаний и противопоказаний к нему.

СТЛТ, несомненно, является привлекательной альтернативой хирургическому методу лечения раннего НМРЛ. У неоперабельных больных она рассматривается в качестве терапевтического стандарта. Для решения вопроса о возможности использования СТЛТ у других категорий больных с I стадией НМРЛ существует необходимость безотлагательного проведения проспективных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

## Литература • References

1. Арсеньев А. И., Аристидов Н. Ю., Барчук А. С., Канаев С. В. и соавт. Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком легкого // Вопросы онкологии – 2012. т. 58, №3. – С. 398–402.
2. Деньгина Н. В. Оптимальные схемы химиолучевой терапии немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы) // Поволжский онкол. вестник. – 2015. – 2. – С. 74–79.

3. Albain K. S., Swann R. S., Rusch V. W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // *Lancet*. – 2009. – 374 (9687). – P. 379–386.
4. Auperin A., Le Pechoux C., Rolland E. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – 13 (28). – P. 2181–2190.
5. Belani C. P., Choy H., Bonomi P. et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – 23. – P. 5883–5891.
6. Bertolaccini L., Terzi A., Ricchetti F., Alongi F. Surgery or stereotactic ablative radiation therapy: how will be treated operable patients with early stage not small cell lung cancer in the next future? // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – 3 (2) P. 25.
7. Billiet C., Dealuwe H., Peeters S. et al. Corrigendum to «Modern postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A metaanalysis» // *Radiotherapy and Oncology*. – 2014. – 113 (2). – 300–301.
8. Burdett S., Ryzewska L., Tierney J. et al. on behalf of the ПОЛТ Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD002142. DOI: 10.1002/14651858. CD002142. pub4.*
9. Cao C., Gupta S., Chandrakumar D. et al. Meta-analysis of intentional sublobar resections versus lobectomy for early stage non-small cell lung cancer // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – 3 (2). – P. 134–141.
10. Chang J. Y., Senan S., Paul M. A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I nonsmall-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, №6. – P. 630–637.
11. Corso C. D., Rutter C. E., Wilson L. D., Kim A. W., Decker R. H., Husain Z. A. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – 10 (1)/ – P. 148–155.
12. Curran W. J., Paulus R., Langer C. J. et al. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non – Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410 // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – 103. – P. 1452–1460.
13. Douillard J., Rosell R., De Lena M. et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – 72. – P. 695–701.
14. Dziedzic R., Zurek W., Marjanski T. et al. Stage I non-small-cell lung cancer: long-term results of lobectomy versus sublobar resection from the Polish National Lung Cancer Registry // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2017. – 52 (2). – P. 363–369.
15. Eberhardt W. E. E., Pottgen C., Gauler T. C. et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA (N2) and Selected IIIB Non – Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE) // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – 33 (35). – P. 4194–4201.
16. Evison M., Clive A., Castle L. et al. Resectable clinical N2 non-small cell lung cancer; what is the optimal treatment strategy? An update by the British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – 12 (9). – 1434–1441.
17. Ezer N., Smith C. B., Galsky M. D. et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer // *Radiother. Oncol.* – 2014. – 2 (112). – P. 272–278.
18. Grills I. S., Mangona V. S., Welsh R. et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, №6. – P. 928–935.
19. Haasbeek C. J., Lagerwaard F. J., Slotman B. J., Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – 6. – P. 2036–2043.
20. Lally B., Zelterman D., Colasanto J. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24. – P. 2998–3006.
21. Ma L. and Xiang J. Clinical outcomes of video-assisted thoracic surgery and stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis // *Thorac. Cancer*. – 2016. – 7 (4). P. 442–451
22. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. – 1998. – 352 (9137). – P. 1384–1385.
23. Mahmood S., Bilal H., Faivre-Finn C., Shahb R. Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with Stage I non-small-cell lung cancer? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – 17 (5). – P. 845–853.
24. Mauguen A., Pignon J. P., Burdett S. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: A re-analysis of meta-analyses of individual patients» data // *Lancet Oncol.* – 2013. – 14. – P. 619– 626.

25. McElnay P. J., Choong A., Jordan E., Song F., Lim E. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Thorax*. – 2015. – 70 (8). – P. 764–768.
26. Mikell J. L., Gillespie T. W., Hall W. A. et al. Post-Operative Radiotherapy (ПОЛТ) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – 10 (3). – P. 462–471.
27. O'Rourke N. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer/N. O'Rourke, M. Roque i Figuls, N. Farre Bernado, F. Macbeth // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – 6. – CD002140.
28. Onishi H., Shirato H., Nagata Y. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study // *J Thorac Oncol.* – 2007. – Vol. 2, № 7. – P. 94–100.
29. Palma D., Visser O., Lagerwaard F. J. et al. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis // *J Clin Oncol.* – 2010. –
30. Patel S. H., Ma Y., Wernicke A. G. et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (ПОЛТ) using linear accelerators in N2 lung cancer // *Lung Cancer*. – 2014. – 84. – P. 156–160.
31. Pless M., Stupp R., Ris H. B. et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial // *Lancet*. – 2015. – 386 (9998). – P. 1049–1056.
32. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. ПОЛТ Meta-analysis Trialists Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352 (9124). – P. 257–263.
33. Ren Z., Zhou S., Liu Z., Xu S. Randomized controlled trials of induction treatment and surgery versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA-N2 NSCLC: a systematic review and meta-analysis // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – 7 (8). – P. 1414–1422.
34. Ricardi U., Badellino S., Filippi A. R. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer // *Radiat. Oncol. J.* – 2015. – 33 (2). – P. 57–65.
35. Roesch J., Panje C., Sterzing F. et al. ЦЛТ for centrally localized NSCLC – What is too central? // *Radiat. Oncol.* – 2016. – 11. – P. 157–165.
36. Santana-Davila R., Devisetty K., Szabo A. et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non – small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – 33 (6). – P. 567–574.
37. Shirvani S. M., Jiang J., Chang J. Y. et al. Lobectomy, Sublobar Resection, and Stereotactic Radiation for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly // *JAMA Surg.* – 2014. – 149 (12). – P. 1244–1253.
38. Snee M. P., McParland L., Collinson F. et al. The SABRtooth feasibility trial protocol: a study to determine the feasibility and acceptability of conducting a phase III randomised controlled trial comparing stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) considered to be at higher risk of complications from surgical resection // *Pilot and Feasibility Studies*. – 2016. – 2:5. – <https://doi.org/10.1186/s40814-016-0046-2>.
39. Timmerman R., Paulus R., Galvin J. et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 11. – P. 1070–1076.
40. Uzel E. K., Abacoglu U. Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Surgery or Stereotactic Ablative Radiotherapy? // *Balkan Med. J.* – 2015. – 32 (1). – P. 8–16.
41. Van Meerbeeck J. P., Kramer G. W., Van Schil P. E. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – 99. – P. 442– 450.
42. Vokes E. E., Herndon J. E., Kelley M. J. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non – small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – 25. – P. 1698–1704.
43. Xu Y. P., Xu X. L., Mao W. M. Is there a survival benefit in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: a systematic review and meta-analysis // *Medicine*. – 2015. – 94 (23). – e879.
44. Xu X. L., Chen W., Zhu S. M., Mao W. M. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: a meta-analysis and system review // *Onco Targets Ther.* – 2016. – 9. – P. 845–853.



45. Yerokun B. A., Yang C. J., Gulack B. C. et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – 154 (2). – P. 675–686.
46. White A., Swanson S. J. Surgery versus stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage non-small cell lung cancer: less is not more // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – 8 (4). – P. 399–405.
47. Zhang J., Yang F., Li B. et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, №4. – P. 305–316.
48. Zhang J., Kong L., Jiao Q., Li M., Yu J. Stereotactic ablative radiotherapy in treatment of early-stage non-small cell lung cancer: Unsolved questions and frontiers ahead // *Cancer Lett.* – 2017. – 401. – P. 46–52.
49. Zheng X., Schipper M., Kidwell K. et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 90, №3. – P. 603–611.