

# ОБЗОРЫ

УДК: 616.24-006.6+615.849.1

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО: ЭВОЛЮЦИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Ю.В. Скрипчак<sup>1,2</sup>, Г.В. Кононова<sup>2</sup>, С.М. Асахин<sup>2,3</sup>, М.Л. Левит<sup>2,3</sup>,  
И.К. Пушкарева<sup>3</sup>, М.Ю. Вальков<sup>2,3</sup>

ГУЗ «Мурманский областной клинический онкологический диспансер»<sup>1</sup>  
ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск<sup>2</sup>  
ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер»<sup>3</sup>  
163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: m\_valkov@mail.ru<sup>2</sup>

Мелкоклеточный рак является наиболее неблагоприятным по прогнозу гистологическим вариантом рака легкого, что предопределяет необходимость использования максимально агрессивного системного лечения. Однако при сравнительно высокой чувствительности этой опухоли к химиотерапии частота прогрессирования заболевания приближается к 100 %, что обуславливает интерес к лучевой терапии. В обзоре представлено современное состояние лучевой терапии при локализованной и распространенной формах мелкоклеточного рака легкого, на данных, полученных из рандомизированных исследований и метаанализов, рассматриваются перспективы развития метода.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия.

RADIATION THERAPY FOR SMALL CELL LUNG CANCER: EVOLUTION, CURRENT STATUS, PERSPECTIVES

Yu.V. Skripchak<sup>1,2</sup>, G.V. Kononova<sup>2</sup>, S.M. Asakhin<sup>2,3</sup>, M.L. Levit<sup>2,3</sup>,  
I.K. Pushkareva<sup>3</sup>, M.Yu. Valkov<sup>2,3</sup>

*Murmansk Regional Clinical Cancer Center<sup>1</sup>  
Northern State Medical University, Arkhangelsk<sup>2</sup>  
Arkhangelsk Regional Clinical Cancer Center<sup>3</sup>*

*51, Troitsky prospect, 163000-Arkhangelsk, e-mail: m\_valkov@mail.ru<sup>2</sup>*

Small-cell lung cancer is prognostically unfavorable cancer requiring aggressive treatment. In spite of good tumor response to chemotherapy, the rate of disease progression is about 100 % that provokes interest to radiation therapy. The review presents the current status of radiation therapy for locally advanced and metastatic small-cell lung cancer using data obtained from randomized trials and meta-analyses. The perspectives in radiation therapy are discussed.

Key words: small-cell lung cancer, radiation therapy.

В Российской Федерации рак легкого ежегодно выявляется более чем у 50 тыс. населения. В общей структуре онкологической заболеваемости эта опухоль занимает первое место [1]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) составляет 18–25% всех случаев рака легкого, причем только треть из обратившихся за помощью пациентов имеют локализованное поражение. Развитие МРЛ тесно ассоциировано с курением, отличается коротким анамнезом, скрытым и быстрым протеканием, ранним метастазированием, плохим прогнозом. Учитывая то, что даже при локализованной стадии МРЛ подавляющее большинство больных погибает

от отдаленных метастазов, основным методом лечения является химиотерапия. Однако с середины 80-х годов прошлого столетия применяются и методы локального противоопухолевого воздействия: лучевая терапия (ЛТ) активно внедрена в схемы лечения, обсуждается возможность хирургического лечения МРЛ [4].

Эволюция роли ЛТ в лечении локализованного МРЛ заключалась в определении оптимальных режимов фракционирования, величины суммарной дозы, последовательности сочетания с химиотерапией и времени начала облучения. Риск возникновения отдаленных метастазов в головной мозг

в течение 2 лет после установки диагноза, резко снижающих качество и продолжительность жизни больных, при локализованной форме превышает 50 % [32], при распространенном МРЛ он еще выше, что определило интерес к профилактическому облучению головного мозга (ПОГМ).

Несмотря на значительные успехи в лечении локализованной стадии МРЛ, это заболевание остается смертельным, продолжается поиск более эффективных схем лечения. С позиций лучевых терапевтов, это внедрение новых технологий трехмерного конформного и интенсивно-модулированного облучения, изучение возможности более экономного облучения регионарного лимфоузла для безопасной эскалации дозы. Крупные межцентровые рандомизированные исследования должны дать ответ на вопрос о целесообразности новых стратегий. Настоящий обзор посвящен характеристике современного состояния ЛТ при МРЛ и ее перспективам в ближайшем будущем.

Обычно лучевую терапию используют как метод дополнительного лечения при локально-распространенном МРЛ. Серии проспективных рандомизированных исследований [7, 8, 11, 14, 21, 23, 26, 27, 33, 35], проведенных в 80-х годах XX века, показали, что добавление ЛТ к химиотерапии (ХТ) приводит к значимому снижению риска внутригрудного рецидива, но большинство из них не имело достаточной статистической достоверности, чтобы продемонстрировать различия в выживаемости. Опубликованный в 1992 г. метаанализ, включавший результаты 13 исследований и 2140 больных с ограниченной формой МРЛ, показал, что применение ЛТ на область первичной опухоли и регионарного лимфооттока в сочетании с ХТ приводит к сокращению риска смерти по сравнению с химиотерапией в монорежиме (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,78–0,94;  $p=0,001$ ), что соответствует абсолютному преимуществу выживаемости на 5,4 % [28]. При анализе подгрупп установлено преимущество химиолучевого лечения у более молодых пациентов. В настоящее время сочетание облучения первичной опухоли с химиотерапией является стандартом лечения локализованного МРЛ.

При локализованной стадии МРЛ возможно последовательное, одновременное и альтернирующее сочетание лучевой и химиотерапии. Последовательная химиолучевая терапия (ХЛТ) состоит в использовании методов отдельно друг от друга,

при альтернирующем подходе ЛТ применяют в дни, когда не проводится химиотерапия, чередуя методы неоднократно; при одновременной ХЛТ облучение осуществляют на фоне химиотерапии. В метаанализе, оценивавшем эффект облучения грудной клетки при локализованном МРЛ, проведено непрямое сравнение указанных выше сочетаний лучевого и лекарственного методов. Достоверных различий между ними не обнаружено [28]. Впоследствии в исследовании Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) у 335 больных, получавших ХТ (циклофосфамид, адриабластин, этопозид) и ЛТ СОД 50 Гр за 20 фракций, также не было выявлено преимущества альтернирующего режима перед последовательным по выживаемости (log rank,  $p=0,24$ ) [17].

Во всех исследованиях без доказанного преимущества одновременной ХЛТ основой химиотерапии были циклофосфамид или доксорубицин. Сочетание ЛТ с одновременной химиотерапией, состоявшей из 3 препаратов, связано с высокой частотой угрожающих жизни осложнений, пневмонита и эзофагита, что требовало снижения дозы либо перерывов в лечении. Одновременное назначение ЛТ и платиносодержащих схем химиотерапии в сочетании с этопозидом не приводило к увеличению легочной токсичности, а выживаемость имела тенденцию к улучшению. В исследовании Японской клинической онкологической группы (JCOG) [36] обнаружена тенденция к более высокой продолжительности жизни при использовании одновременного облучения до СОД 45 Гр за 30 фракций (облучение ежедневно дважды в день по 1,5 Гр) и химиотерапии по схеме EP ( $p=0,097$ ). Исследование включало сравнительно небольшое число больных ( $n=231$ ) и не было сбалансировано по исходному состоянию, что, по мнению авторов, послужило причиной отсутствия различий. После коррекции на указанную неравномерность с помощью регрессии Кокса значимое преимущество одновременного подхода все же было получено: риск смерти сравнительно с последовательным подходом составил 0,70 (95 % ДИ, 0,52–0,94;  $p=0,02$ ). «Ценой» улучшения была значительно более высокая частота гематологических токсических эффектов III и выше степени при сравнительно низкой частоте тяжелых эзофагитов – 9 %.

До настоящего времени не опубликовано ни одного метаанализа, посвященного сравнению

эффективности одновременного и последовательного режимов ХЛТ. Поэтому более высокую клиническую эффективность одновременной ХЛТ по сравнению с последовательной нельзя считать доказанной. Тем не менее сочетание облучения грудной клетки с одновременной химиотерапией по схеме ЕР рекомендовано для рутинного использования в клинической практике [4].

Стандартным режимом фракционирования, используемым при локализованной форме МРЛ, является ежедневное однократное облучение в дозе 1,8–3 Гр до СОД 45–54 Гр. Интерес к нетрадиционным схемам фракционирования ЛТ при лечении локализованного МРЛ, в первую очередь к ускоренному гиперфракционированию (УГФ), обусловлен свойствами рассматриваемой опухоли. Аргументы в пользу такого подхода могут быть сформулированы следующим образом [14]:

- Короткое плечо на кривой выживаемости, описываемой линейно-квадратической формулой, определяет высокое (более 10 Гр) соотношение  $\alpha/\beta$  и, соответственно, малую пропорцию выживших клеток после облучения в дозе 1,5–2 Гр. Снижение размера разовой дозы, таким образом, не отражается на противоопухолевой эффективности.

- Ускоренная репопуляция клоногенов МРЛ при ХЛТ играет важную роль, поэтому сокращение времени лечения за счет УГФ потенциально эффективно.

- Меньшая разовая доза и достаточный для восстановления сублетальных повреждений межфракционный интервал обеспечивают более низкую вероятность поздних лучевых повреждений здоровых тканей, по сравнению с традиционным фракционированием.

- Терапевтический интервал потенциально расширяется.

В двух рандомизированных исследованиях проводилось сравнение стандартного и гиперфракционированного облучения грудной клетки. В Межгрупповом исследовании Turrisi et al. [38] режим облучения дважды по 1,5 Гр до СОД 45 Гр привел к 5-летней выживаемости, равной 26 %, что достоверно выше, чем в группе однократного ежедневного облучения (45 Гр за 5 нед). Однако при УГФ наблюдалось увеличение частоты лучевого эзофагита III ст. и выше – до 27 % против 11 % в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Указанное

исследование было подвергнуто критике в связи с тем, что доза 45 Гр, подведенная в режиме УГФ, биологически не эквивалентна (более высокая) та-ковой при однократном ежедневном облучении.

В исследовании North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) [9] пациенты были рандомизированно распределены в группы гиперфракционирования (48 Гр за 32 фракции дважды в день с 2,5-недельным перерывом после первоначальных 24 Гр) либо стандартной ЛТ до 50,4 Гр за 28 сеансов; облучение в обеих группах проводили одновременно с 4-м и 5-м курсами ХТ. Схемы облучения были биологически эквивалентными, но преимущества УГФ по критериям локального контроля и общей выживаемости не зарегистрировано. Это может быть связано с тем, что время облучения в группе УГФ было идентично таковому в контроле, что свело на нет предотвращение ускоренной репопуляции клоногенов опухоли. Можно подвергнуть критике и более позднее начало ЛТ в обеих сравниваемых группах, что потенциально также могло привести к ухудшению результатов.

Необходимо отметить, что нетрадиционные режимы фракционирования, довольно часто применяемые в рамках клинических испытаний, не нашли широкого применения в практике. Это связано как с неудобствами двукратного в день облучения во время одной врачебной смены, так и, главным образом, с повышенным риском тяжелых осложнений при применении этой методики ЛТ. Тем не менее высокая противоопухолевая эффективность, обусловленная реальным сокращением общего времени лучевого лечения, делает УГФ привлекательной стратегией.

В последние десятилетия активно изучались различные сочетания лучевой и химиотерапии, при этом основным вопросом исследования являлось время назначения ЛТ. Очевидна целесообразность более агрессивного подхода с ранним началом ЛТ. Но, как правило, первичная опухоль при локализованном МРЛ имеет большие размеры, что может повлечь за собой более высокую токсичность при облучении больших объемов тканей. После индукционной химиотерапии объем опухоли и, соответственно, зона облучения существенно снижаются. Результаты исследований, сравнивавших «раннюю» и «позднюю» ЛТ, не согласуются друг с другом: в ряде

из них получено преимущество первого подхода, в других различий не найдено.

В метаанализе Кохрейновского сообщества продемонстрирована тенденция к большей 5-летней выживаемости при ЛТ, назначеннной в пределах 30 дней после старта химиотерапии (ОР 0,93, 95 % ДИ 0,87–1,01;  $p=0,07$ ), но это незначимое преимущество было ограничено только пациентами, получавшими платиносодержащую химиотерапию [29]. Частота и степень локального контроля, а также уровень тяжелых острых лучевых реакций существенно не отличались при раннем и позднем начале облучения. Заключено, что при местнораспространенном МРЛ влияние времени начала ЛТ на грудную клетку на выживаемость не определено и оптимальная последовательность лучевой и химиотерапии пока неизвестна.

В более поздний метаанализ тех же авторов [14] с более строгими условиями отбора вошли 4 рандомизированных исследования с одинаковым режимом одновременной химиотерапии (ЕР). В анализируемых работах сравнивались схемы ЛТ с различным временем старта облучения. По каждому из исследований были доступны данные о 5-летней выживаемости. При анализе факторов, влияющих на прогноз выживаемости, наиболее весомым оказалось время от старта любого лечения до дня окончания ЛТ, – SER (Start any treatment before the End of Radiotherapy). При длительности этого промежутка менее 30 дней 5-летняя выживаемость превышала 20 %, что значимо выше, чем при более позднем времени назначения ЛТ – ОР=0,62, ДИ 0,49–0,80,  $p=0,003$ . Каждая новая неделя увеличения SER приводила к снижению 5-летней выживаемости на 1,83  $\pm$  0,18 %. Однако ценой агрессивного подхода была более высокая токсичность: низкое значение SER в этом метаанализе было ассоциировано с более высоким риском тяжелого эзофагита – ОР=0,55, ДИ 0,42–0,73,  $p<0,001$ .

В подтверждение предположения о более высокой эффективности коротких курсов ЛТ можно отметить, что менее чем за 30 дней облучение можно провести только при использовании нетрадиционных схем фракционирования. Наиболее весомый выигрыш в выживаемости был зарегистрирован в исследованиях, где ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования была назначена одновременно с 1-м курсом ХТ [19].

Важным результатом этого метаанализа было то, что различий в частоте локального контроля между коротким и более длительным SER не обнаружено. По предположению авторов, это может быть связано с большим, в среднем, исходным объемом первичной и регионарной опухоли у больных, не получавших индукционной химиотерапии. Логично предположить, что значимый прирост выживаемости в таком случае связан с меньшим риском отдаленных метастазов у рано облученных пациентов.

Отсутствие различий в частоте локального контроля при сравнении УГФ с традиционным облучением может также быть связано со значительным числом ложноположительных результатов при оценке динамики опухоли в легком с помощью КТ [15]. В анализе Межгруппового исследования [39] наряду с подтверждением преимущества ускоренной ХЛТ в отдаленном периоде обнаружено, что у значительной части больных с частичной регрессией (ЧР) по данным КТ остаточный очаг в дальнейшем не прогрессировал. Из 132 больных с частичной регрессией (71 – в группе традиционного фракционирования, 61 – в группе УГФ), 44 (34 %) пережили 2 года. В целом, 2- и 5-летняя выживаемость после ЧР при традиционном фракционировании составила – 24 % и 8 %, при УГФ – 45% и 23 %.

Подобные результаты на модели немелкоклеточного РЛ с предсказательной точностью положительного ответа менее 30 % при выборе в качестве суррогата полного первичного ответа показателя 2-летней выживаемости были получены и нами [2]. По-видимому, оценка первичного эффекта с использованием ПЭТ и ПЭТ-КТ будет сопровождаться большей специфичностью, что требует дальнейших исследований. Таким образом, по-видимому, раннее начало ЛТ при локализованном МРЛ является более предпочтительной лечебной тактикой, даже несмотря на необходимость больших, сравнительно с поздним началом, объемов облучения.

Еще одним важным и до конца не исследованным в рандомизированных проспективных исследованиях вопросом является суммарная доза облучения на грудную клетку. В ретроспективных анализах показано преимущество большей СОД. В частности, N.C. Choi et al. [12] проанализированы отдаленные результаты лечения 50 пациентов в I

фазе рандомизированного исследования GALGB 8837. Изучалось значение эскалации доз для двух различных схем облучения (один или два раза в день). Все пациенты получали индукционную терапию этопозидом ( $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  1–3-й дни), цисплатином ( $33 \text{ мг}/\text{м}^2$  1–3-й дни) и циклофосфамидом ( $500 \text{ мг}/\text{м}^2$  1-й день), а во время 4-го и 5-го курсов ХТ (без циклофосфамида) дополнительно проводилась ЛТ. В обеих группах производилась покогортная эскалация доз до максимально переносимой (МПД), которая в группе ускоренного фракционирования составила 45 Гр (30 фракций), а в группе стандартного не была достигнута на СОД 70 Гр (45 фракций). Продемонстрировано преимущество стандартного фракционирования (с большей суммарной дозой) по критериям медианы выживаемости и 5-летней выживаемости: 29,8 против 24 мес и 36 % против 20 % соответственно. Учитывая обещающие результаты, выдвинуто предложение о проведении дальнейшего исследования по сравнению стандартной (1 раз в день, СОД 70 Гр) с ускоренной (дважды в день, СОД 45 Гр) ЛТ.

В другом ретроспективном исследовании [30] проанализированы исходы лечения больных локализованным МРЛ, облученных в госпитале Массачусетса между 1987 и 2000 г. в дозе, превышающей 50 Гр. При среднем времени последующего наблюдения 42 мес 2- и 5-летняя выживаемость составила 64 % и 47 % соответственно. Сделано заключение, что увеличение дозы приводит к улучшению локального контроля и безрецидивной выживаемости, что может быть свидетельством продолжения кривой доза-эффект у этой категории больных после 50 Гр.

В ретроспективном исследовании [37] проанализированы исходы лечения 127 больных локализованным МРЛ в зависимости от режима фракционирования и суммарной дозы, распределенных в группы ускоренного гиперфракционирования до 45 Гр ( $n=37$ ), традиционного фракционирования в СОД  $< 54$  Гр ( $n=29$ ) и традиционного фракционирования в СОД  $\geq 54$  Гр ( $n=29$ ). При медиане прослеженности 33 мес медиана выживаемости составила 30,0 мес (95 % ДИ 16,3 – 43,7), 14,0 мес (ДИ 6,6 – 21,4) и 41,0 мес (ДИ 33,9 – 48,1) соответственно. По показателям локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости значимо более низкие показатели зарегистриро-

ваны в группе традиционного фракционирования СОД менее 54 Гр. В то же время статистически значимых различий между двумя другими группами не отмечено.

В исследовании [3] проведен ретроспективный анализ химиолучевого лечения 30 больных локализованным МРЛ, получавших лучевой компонент лечения в клинике Архангельского областного клинического онкологического диспансера в 1997–2001 гг. по методике ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы. Методика заключалась в двукратном в день облучении в дозе 1,4 Гр, а затем, по достижении дозы 42 Гр, переходе на двукратное облучение в дозе 1,6 Гр до суммарной дозы 64,4 Гр. Показатели 5-летней выживаемости составили 24 %, в контрольной группе (50 Гр в режиме традиционного фракционирования) – 3 % ( $p=0,008$ ).

Таким образом, результаты ретроспективных исследований обусловили необходимость рандомизированного исследования по изучению эффекта эскалации дозы. Следует также отметить, что для этого существует и техническая возможность, связанная с широким внедрением в практику новых технологий облучения – трехмерной конформной, интенсивномодулированной, контролируемой по изображениям ЛТ, возможностью коррекции облучения с учетом дыхательных движений. Эти методики позволяют без ущерба для противоопухолевой эффективности существенно снизить объем облучения здоровых тканей.

В настоящее время идет набор в два международных рандомизированных клинических исследования III фазы. В одном из них, CONVERT (планируемое число больных – 532), сравнению будут подвергнуты ставший стандартным режим облучения [38] 45 Гр за 30 фракций при облучении дважды в день и 66 Гр в режиме традиционного фракционирования. В качестве первичного критерия эффективности в этом исследовании принята общая выживаемость. Рутинное применение профилактического (элективного) облучения не разрешено в этом исследовании, поэтому еще одним важным вопросом будет определение оптимального объема облучения. Возможные преимущества и недостатки этого подхода будут обсуждены ниже. В другом исследовании – CALGB 30610 ( $n=712$ ) – проводится набор в три группы: две – аналогичные CONVERT, третья – облучение до 61,2 Гр за 34

сеанса. В последней традиционное фракционирование до 34 Гр сменяется поздним ускоренным облучением по 1,6 Гр. Набор в группы открыт в настоящее время, первые промежуточные результаты ожидаются в 2012 г. [16].

При немелкоклеточном раке легкого селективное облучение пораженных регионарных лимфоузлов заменило элективное или профилактическое. Эта тактика используется при наличии надежных диагностических средств, позволяющих исключить (или подтвердить) метастатическое поражение. Уменьшение объема облучения позволяет при аналогичном локально-регионарном контроле резко снизить токсичность, которая является самостоятельным фактором прогноза выживаемости. Например, в исследовании SWOG 0023 [22] фактор  $V20 > 35\%$  (20 % изодоза охватывает более 35 % легочной ткани) оказался наиболее весомым не только в прогнозе тяжелого пневмонита, но и продолжительности жизни: HR 2,68; 95 % ДИ 1,76–4,07,  $p < 0,001$ . При МРЛ роль элективного облучения лимфатического коллектора остается противоречивой. В большинстве исследований III фазы используется классическая тактика, позволяющая излечить потенциальные микрометастазы в средостении. Например, в классическом исследовании [37] в объем облучения входили исходная опухоль, лимфоузлы средостения с обеих сторон и корень легкого без облучения надключичных лимфоузлов. Вниз поле распространялось, как минимум, на 5 см ниже карины или корня легкого, отступы от видимой опухоли – 1–1,5 см. При таком исходном объеме облучения высокая токсичность служит ограничением для эскалации дозы, особенно при облучении на фоне одновременной ХТ. Опубликованы результаты исследований II фазы, направленных на изучение локально-регионарного контроля при облучении пораженных лимфоузлов средостения [6, 14, 18]. Очевидно, что частота локально-регионарного прогрессирования, особенно в исследовании De Ruysscher D. et al. [15], неприемлемо высока. Это послужило основанием для следующего заключения авторов: «...избирательное облучение регионарных лимфатических узлов при локально-распространенной форме МРЛ может быть применено только в клинических исследованиях».

В 2010 г. та же исследовательская группа из

клиники в г. Маастрихт представила результаты экономного облучения опухолевого объема у больных локализованным МРЛ, определенного с учетом данных ПЭТ-КТ [25]. Были изучены результаты лечения 60 проспективно отобранных больных, получавших одновременную ХЛТ. В состав химиотерапии входили карбоплатин и этопозид, ЛТ состояла в облучении до 45 Гр в режиме УГФ. Планируемый объем облучения (PTV) первичного очага определяли по КТ, объем облучения регионарных лимфатических узлов – по ПЭТ. Профилактическое (элективное) облучение средостения не допускалось. При сравнении данных стадирования по ПЭТ и КТ в 30 % случаев были выявлены несоответствия. При медиане последующего наблюдения 18,5 мес изолированные регионарные рецидивы без отдаленных метастазов выявлены у 2 (3 %) больных, медиана выживаемости составила 19 мес. Данное исследование подвергалось критике за некорректное определение критерия эффективности [31]. Общее число регионарных метастазов (в отсутствие и при наличии отдаленных метастазов) за пределами поля облучения составило 11,7 %, что вполне сопоставимо с данными предыдущего исследования в Маастрихте. Однако частота именно изолированных регионарных метастазов является ценой, которую приходится платить за уменьшение облучаемого объема. Важно понять, насколько велик выигрыш в выживаемости, обусловленный снижением легочной токсичности. Это исследование может стать поворотным в определении объема облучения у больных локализованным МРЛ, однако его результаты требуют подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Другой областью применения ЛТ при МРЛ является профилактическое облучение головного мозга. Предпосылкой использования этой стратегии является относительно высокий риск метастатического поражения головного мозга, даже у пациентов с удовлетворительным контролем экстракраниальных поражений. Исследования, тестировавшие роль ПОГМ, в основном были ограничены пациентами с полной регрессией опухоли после первичного лечения (обычно определявшейся с помощью рентгенографии грудной клетки, а не РКТ), потому что наличие неизлеченной опухоли, как правило, приводит к быстрому системному распространению и смерти.

В ряде работ было показано, что применение ЛТ в этой подгруппе пациентов с МРЛ приводит к значимому снижению частоты прогрессирования опухоли в головном мозгу, при этом влияние ПОГМ на общую выживаемость оставалось неясным. Улучшение выживаемости было продемонстрировано в метаанализе, включавшем 987 пациентов из 7 рандомизированных исследований, проведенных между 1977 и 1995 гг.: относительный риск смерти в группе ПОГМ составил 0,84 (95 % ДИ 0,73–0,97;  $p=0,01$ ) сравнительно с контрольной группой, что соответствует увеличению 3-летней выживаемости на 5,4 % (20,7 % против 15,3 % у получавших и не получавших ПОГМ соответственно) [5]. Было обнаружено снижение относительного риска метастазов в головной мозг на 54 %. Более высокие суммарные дозы облучения были ассоциированы со снижением риска прогрессирования мозговых метастазов, но четкой зависимости между этим явлением и выживаемостью не установлено. Также выявлена тенденция к снижению риска метастазов при более раннем назначении ПОГМ после начала химиотерапии, но этот аспект исследован недостаточно широко.

Оптимальная доза для ПОГМ при местно-распространенном МРЛ неизвестна. В недавно опубликованном объединенном рандомизированном исследовании EORTC и RTOG [24] сравнивали эффект стандартной ( $n=360$ , 25 Гр за 10 ежедневных фракций) и более высокой дозы ( $n=360$ , 36 Гр). Облучение в обеих группах проводили без перерывов на выходные дни. Первичным критерием эффективности была частота метастазов в головной мозг в течение 2 лет. При среднем времени прослеженности 39 мес метастазы в головной мозг возникли у 145 больных (82 – в группе со стандартной и 63 – с повышенной дозой ЛТ). Различия в 2-летней частоте отдаленных метастазов недостоверны – 29 % против 23 % соответственно, HR 0,80 (95 % ДИ 0,57–1,11,  $p=0,18$ ). Важно отметить даже несколько более низкий показатель общей 2-летней выживаемости в группе более высокой дозы ПОГМ – 37 % против 42 %, HR 1,20 (1,00–1,44,  $p=0,05$ ). Низкая общая выживаемость в группе с более высокой дозой ПОГМ, по мнению исследователей, была связана с более высокой смертностью от основного заболевания у этих больных: от прогрессирования МРЛ в этой группе погибли 218 больных, в контрольной – 189. Также

была отмечена более высокая токсичность экспериментальной схемы облучения по частоте клинически значимых проявлений усталости (34 % против 30 %), головной боли (28 % против 24 %), тошноты и рвоты (28 % против 23 %). Поскольку увеличение дозы при ПОГМ не приводит к снижению частоты метастазов, но повышает летальность, доза 25 Гр за 10 фракций должна оставаться стандартом в лечении ограниченной формы МРЛ. В настоящее время наиболее часто используемыми режимами ПОГМ являются 25 Гр за 10 фракций либо 30 Гр за 15 фракций.

Роль ПОГМ у пациентов с первично-распространенным МРЛ была до последнего времени неясна. Однако результаты недавно опубликованного рандомизированного исследования [34] убедительно свидетельствуют в пользу активной тактики у больных, ответивших на химиотерапию. При ПОГМ преимущество зарегистрировано не только по критерию частоты метастазов – 13 % против 41 % ( $p<0,001$ ), но и по общей выживаемости – более года были живы 27 % против 13 % в группе без облучения ( $p=0,003$ ).

При метастатическом МРЛ облучение грудной клетки традиционно резервируется в качестве локального паллиативного метода лечения. Недостаток интереса к этому методу лечения обусловлен системным характером и быстрым прогрессированием заболевания. Bunn, Ihde [10] в 1981 г. заключили, что, хотя ЛТ может привести к снижению частоты прогрессирования в грудной клетке, она не влияет на выживаемость. Однако этот вывод был основан на результатах ретроспективных исследований с субоптимальной ЛТ. Только в одной работе [20] роль облучения грудной клетки при распространенном МРЛ оценивалась проспективно. Больные ( $n=109$ ) по достижении полной регрессии отдаленных метастазов и полной либо частичной регрессии первичной опухоли после 3 курсов химиотерапии были рандомизированы на химиотерапию либо ЛТ (54 Гр, 36 фракций за 18 дней) одновременно с химиотерапией карбоплатином и этопозидом. Применение ЛТ привело к значимому улучшению результатов: медиана выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость составили 17 мес, 22 % и 9 %, по сравнению с 11 мес, 13 % и 4 % в контрольной группе.

Недавно инициированы два исследования, направленные на оценку роли облучения грудной

клетки при распространенной форме МРЛ. В 2009 г. голландская группа по изучению рака легкого начала набор больных в международное рандомизированное контролируемое исследование по сравнению облучения с наблюдением у больных, ответивших на ХТ. Больные рандомизируются ЛТ первичной опухоли (30 Гр, 10 фракций за 2 нед) и ПОГМ, либо только ПОГМ. Профилактическое облучение головного мозга возможно в режимах 20 Гр за 5 фракций либо 30 Гр за 10 фракций. Первичным критерием эффективности в исследовании принята общая выживаемость, вторичными – характер рецидива и токсичность. В США RTOG начала набор в исследование по изучению роли экстракраниальной ЛТ (первичный очаг в грудной клетке плюс до трех остаточных метастатических очагов) до 45 Гр за 15 ежедневных фракций в сочетании с ПОГМ после ответа на ХТ. Первичный критерий эффективности – общая выживаемость, планируемое число больных – 154.

### Заключение

Лучевая терапия наряду с химиотерапией стала основным методом лечения МРЛ, ее роль усиливается. Современное состояние ЛТ может быть охарактеризовано следующими выводами:

1. Облучение первичной опухоли локализованном МРЛ приводит к небольшому, но достоверному улучшению выживаемости.

2. Раннее начало ЛТ может быть более оптимальным по сравнению с поздним.

3. Преимущество одновременной ХЛТ не доказано, но она рекомендована для рутинного применения при локализованном МРЛ.

4. Преимущество одновременной ХЛТ может быть получено только при двухкомпонентной платиносодержащей схеме, стандарт ХТ при одновременном применении с ЛТ – платина/этопозид.

5. Ускоренное гиперфракционирование имеет преимущество перед стандартной схемой фракционирования при локализованном МРЛ по критериям локального контроля и выживаемости.

6. Суммарная доза облучения при традиционном фракционировании может быть повышена, как минимум, до 55–60 Гр, но оптимальный уровень не установлен, идет набор в два рандомизированных исследования для тестирования этой гипотезы.

7. Оптимальный объем облучения не известен. Селективное облучение лимфоузлов средостения возможно в рамках клинических исследований.

8. Эффективность новых технологий облучения при локализованном МРЛ (трехмерная конформная, интенсивно-модулированная, ориентированная по изображениям ЛТ) пока неизвестна.

9. Профилактическое облучение головного мозга у пациентов с локализованной и распространенной формами МРЛ по достижении полной и частичной регрессии приводит к снижению частоты прогрессирования в головном мозгу и увеличению выживаемости.

10. Суммарная доза облучения при ПОГМ не должна превышать 30 Гр, повышение дозы до 36 Гр не ведет к улучшению выживаемости.

11. При распространенном МРЛ облучение первичного очага по достижении полного/частичного эффекта химиотерапии может привести к увеличению выживаемости. В настоящее время эта гипотеза тестируется в двух рандомизированных исследованиях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, № 2 (прил. 1). С. 52–90.
2. Дубинин К.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М. и др. Анализ результатов ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в лучевом лечении немелкоклеточного рака легкого // Экология человека. 2008. № 1. С. 17–21.
3. Конюнова Г.В., Вальков М.Ю., Пушкирева И.К. Химиолучевое лечение локализованных форм мелкоклеточного рака легкого: отдаленные результаты // Материалы XI Российского онкологического конгресса. М., 2007. С. 19.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / Ред. русского перевода С.А. Тюлиндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчика. М., 2009. С. 13–15.
5. Aupe'rin A., Arriagada R., Pignon J.P. et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 476–484.
6. Baas P., Belderbos J.S.A., Senan S. et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study // Br. J. Cancer. 2006. Vol. 94 (5). P. 625–630.
7. Birch R., Omura G.A., Greco F.A., Perez C.A. Patterns of failure in combined chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer: Southeastern Cancer Study Group experience // NCI Monogr. 1988. № 6. P. 265–270.
8. Bogart J.A., Watson D., McClay E.F. et al. Interruptions of once-daily thoracic radiotherapy do not correlate with outcomes in limited stage small cell lung cancer: analysis of CALGB phase III trial 9235 // Lung Cancer. 2008. Vol. 62 (1). P. 92–98.
9. Bonner J.A., Sloan J.A., Shanahan T.G. et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. P. 2681–2691.
10. Bunn P.A., Ihde D.C. Small cell bronchogenic carcinoma: A review of therapeutic results / Lung cancer. Ed. by R.B. Livingstone. Boston: Martinus Nijhoff, 1981. P. 169–208.

11. *Bunn P.A. Jr, Kelly K.* The role of routine chest radiotherapy in small-cell lung cancer. An issue of timing and stage // *Chest*. 1993. Vol. 104 (3). P. 661–662.
12. *Choi N.C., Herndon J.E. II, Rosenman J. et al.* Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1988. Vol. 16. P. 3528–3536.
13. *Choi N.C., Herndon J., Rosenman J. et al.* Long term survival data from CALGB 8837: radiation dose escalation and concurrent chemotherapy (CT) in limited stage small cell lung cancer (LD-SCLC). Possible radiation dose-survival relationship // *ASCO. 38<sup>th</sup> Ann. Meet. Orlando, USA, 2002*. A. 1190.
14. *De Ruysscher D., Pijs-Johannesma M., Bentzen S.M. et al.* Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 1057–1063.
15. *De Ruysscher D., Vansteenkiste J.* Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Facts, questions, prospects // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 55. P. 1–9.
16. *Faire-Finn C., Blackhall F., Snee M. et al.* Improving survival with thoracic radiotherapy in patients with small cell lung cancer. The CONVERT and the REST trials // *Clin. Oncol.* 2010. Vol. 22. P. 547–549.
17. *Gregor A., Drings P., Burghouts J. et al.* Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2840–2849.
18. *Jassem J.* The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence? // *Radiother. Oncol.* Vol. 83 (2). P. 203–213.
19. *Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L. et al.* Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer: a randomized study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 893–900.
20. *Jeremic B., Shibamoto Y., Nikolic N. et al.* Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2092–2099.
21. *Johnson D.H., Bass D., Einhorn L.H. et al.* Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: a randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11 (7). P. 1223–1229.
22. *Kelly K., Gaspar L. E., Chansky K. et al.* Low incidence of pneumonitis on SWOG 0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Irressa/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 23 (16S). P. 7058.
23. *Kies M.S., Mira J.G., Crowley J.J. et al.* Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5 (4). P. 592–600.
24. *Le Péchoux C., Dunant A., Senan S. et al.* Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10 (5). P. 467–474.
25. *van Loon J., De Ruysscher D., Wanders R. et al.* Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77 (2). P. 329–336.
26. *Osterlind K., Hansen H.H., Hansen H.S. et al.* Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5 years follow-up // *Br. J. Cancer.* 1986. Vol. 54 (1). P. 7–17.
27. *Perry M.C., Eaton W.L., Propert K.J. et al.* Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 316 (15). P. 912–918.
28. *Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 1618–1624.
29. *Pijs-Johannesma M.C.G., De Ruysscher D., Lambin P. et al.* Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 4. CD004700.
30. *Roof K.S., Fidias P., Lynch T.J. et al.* Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 57 (3). P. P. 701–708.
31. *Salem A., Abuodeh Y., Khader J.* Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. In regard to van Loon et al. (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 77: 329–336) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 78 (5). P. 1606.
32. *Seute T., Leffers P., ten Velde G.P.M. et al.* Detection of brain metastases from small cell lung cancer – consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI) // *Cancer.* 2008. Vol. 112. P. 1827–1834.
33. *Seydel H.G., Creech R., Pagano M. et al.* Combined modality treatment of regional small cell undifferentiated carcinoma of the lung: a cooperative study of the RTOG and ECOG // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983. Vol. 9 (8). P. 1135–1141.
34. *Slotman B.J., Faire-Finn C., Kramer G.W. et al.* Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 664–672.
35. *Souhami R.L., Geddes D.M., Spiro S.G. et al.* Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1984. Vol. 288 (6431). P. 1643–1646.
36. *Takada M., Fukuoka M., Kawahara M. et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (14). P. 3054–3060.
37. *Tomita N., Kodaira T., Hida T. et al.* The impact of radiation dose and fractionation on outcomes for limited-stage small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76 (4). P. 1121–1126.
38. *Turrisi A.T., Kim K., Blum R. et al.* Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 265–271.
39. *Turrisi A.T., Kim K., Sause W. et al.* Observations after 5 year follow-up of intergroup trial 0096: 4 cycles of cisplatin(p) etoposide (e) and concurrent 45 Gy thoracic radiotherapy (TRT) given in daily (QD) or twice-daily fractions followed by 25 Gy PCI. survival differences and patterns of failure // *ASCO Ann. Meet.*, 1998. Abstr. 1757.

Поступила 25.08.11