

АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО, СОВРЕМЕННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

ADJUVANT RADIATION THERAPY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER, MODERN DIRECTION

**F. Mufazalov
K. Mansurov
V. Zanega**

Summary. Among the diseases of oncological etiology, one of the most common is lung cancer. Annually, around the world, according to statistics, about 2,000,000 new cases of lung cancer are detected, approximately 85%, according to various sources, are non-small cell cancer (NSCLC). The Russian Federation accounts for about 60,000 patients with this pathology, there is a tendency for the growth of this disease.

An advantage in the diagnosis and staging of lung cancer is radiation diagnostic methods. Based on 1998 meta-analyses, regarding the patient's quality of life, the prognosis and tactics of treatment for NSCLC are directly dependent on the accuracy and timeliness of identifying this disease. Modern practical recommendations, treatment of patients with NSCLC, do not include the possibilities of modern radiation therapy. There is a review of existing treatment standards, which various authors focus on.

Clinical radiology is rapidly developing. Modern technology and the effectiveness of radiotherapy, brings with it a decrease in the total radiation load on the body. Based on the foregoing, the quality of postoperative local control is growing, which, in turn, contributes to an increase in overall and without relapse survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, postoperative radiation therapy, radiology, practical recommendations.

Муфазалов Фагим Фанисович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ
prffm@mail.ru*

Мансуров Камиль Вахитович

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа; врач рентгенолог, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ
kamilvm@mail.ru*

Занега Вадим Сергеевич

*К.м.н., врач хирург, ГБУЗ РБ ГБ № 1 г. Октябрьский
vadr88@mail.ru*

Аннотация. Среди заболеваний онкологической этиологии, одно из самых распространенных — рак легкого. Ежегодно, по всему миру, по статистике, выявляют около 2 000 000 новых случаев рака легких, примерно 85%, по данным различных источников, приходится на немелкоклеточный рак (НМРЛ). На Российскую Федерацию приходится около 60 000 пациентов с данной патологией, прослеживается тенденция роста данного заболевания.

Преимущество в диагностике и стадировании рака легкого занимают методы лучевой диагностики. На основании мета-анализов 1998 года, в отношении качества жизни пациента, прогноз и тактика лечения НМРЛ, напрямую зависят от точности и своевременности выявления данного заболевания. Современные практические рекомендации, лечения больных НМРЛ, не включают в себя возможности современной лучевой терапии. Имеет место пересмотр имеющихся стандартов лечения, на чем акцентируют внимание различные авторы.

Стремительно развивается клиническая радиология. Современная технология и эффективность радиотерапии, несет в себе снижение общей лучевой нагрузки на организм. Исходя из вышеизложенного, растет качество послеоперационного локального контроля, что, в свою очередь, способствует увеличению общей и без рецидивной выживаемости.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, послеоперационная лучевая терапия, радиология.

Среди онкологических заболеваний, одно из самых распространенных — рак легкого. Ежегодно, по всему миру, по статистике, выявляют около 2 000 000 новых случаев рака легких (по данным GLOBOCAN, 2018), примерно 85%, по данным различных источников, приходится на немелкоклеточный рак (НМРЛ), смертность составляет около 1,8 млн. человек [12]. На Российскую Федерацию приходится около 60

000 пациентов с данной патологией, прослеживается тенденция роста данного заболевания.

На ранних стадиях (I, II и IIIA стадии) у пациентов с НМРЛ, основным методом лечения, считается хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией. Как правило, пациенты с НМРЛ поддаются хирургическому лечению, лучше, чем пациенты с мелкоклеточным

раком легких. Пятилетняя выживаемость после радикальной операции приблизительно 60–90% при I стадии, 30–70% при II стадии, и 10–30% при IIIA стадии [10].

Исследования по поводу лучевой терапии, у пациентов перенесших радикальное хирургическое вмешательство, по поводу НМРЛ, до настоящего времени, остаются недостаточно изученными. Так же, стоит отметить, что локальный контроль достигает своего максимума при проведении послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ). Принимая во внимание высокий процент локального рецидива после оперативного лечения и адъювантной химиотерапии, стоит задуматься о сочетании химио- и лучевой терапии.

Чаще всего, обнаружение НМРЛ, на ранних стадиях, является случайной находкой. Около 70% пациентов обращаются за помощью на IIIB — IV стадии, связано это с бессимптомностью протекания некоторых форм НМРЛ, таким 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].

Проведению ПОЛТ, у больных НМРЛ, значительно ограничило PORT- Meta-analysis, проведенный в 1998 г., который стал основой большинства рекомендаций по лечению рака легкого. В связи с этим произошло резкое снижение применения ПОЛТ, у больных с N2, с 65% пациентов в 1995 г. до 37% в 2002 г. [4].

Рандомизированные исследования, представленные в Кохрановской библиотеке от 2010г, содержат 11 результатов мета-анализа, в которых проведение ПОЛТ ассоциировалось с увеличением риска смерти на 18% и снижением двухгодичной выживаемости на 5% [5]. Тем не менее, отмечалось снижение частоты локальных рецидивов на 24%, вопрос о ПОЛТ при pN2, оставался открытым и заслуживал дальнейших исследований.

E. Chmielewska и соавторы, указали на высокую эффективность адъювантной лучевой терапии у пациентов с НМРЛ на I–II стадии, при наличии микро-, макроскопической инвазии опухолевых клеток, что значительно увеличило уровень локального контроля и безрецидивную выживаемость. Данные исследования говорят о том, что однолетняя выживаемость была достигнута у $78,02 \pm 2\%$ пациентов, а пятилетняя — у $31,03 \pm 2\%$ пациентов [7].

В своем ретроспективном исследовании Apar K. Ganti и соавторы, проанализировали результаты лечения 7328 пациентов, с НМРЛ, на IIIA и IIIB стадиями, отмечают, что применение хирургического лечения совместно с хи-

миолучевой терапией значительно улучшает результаты лечения [3].

Провели изучение токсичности ПОЛТ, Керка L. и соавторы. Данное исследование основано на участии 171 пациента, с pN2 НМРЛ, в отношении которых применялась 3D-конформная ЛТ, а также 120 пациентов с pN1 без применения ПОЛТ. Исследование, проведенное в течение 2 лет, показало, что существенных различий в легочно-сердечных осложнениях не обнаружено, частота летальных исходов от онкологических заболеваний в группе ПОЛТ составила 5,3% и без ПОЛТ 5,0% [8].

Meta-analysis, на котором основана публикация 2014 г. [6], показал, что проведение ПОЛТ, с использованием современных технологий облучения, у больных раком легкого IIIA стадии, приводит к снижению числа местных рецидивов и повышает выживаемость данных пациентов.

Опубликованные рандомизированные исследования Universit Cattolica del Sacro Cuore определили показания к проведению ПОЛТ (нерадикально выполненное оперативное вмешательство, обнаружение клеток в проксимальном крае резекции, морфологически диагностированное поражение N2 уровня) [11]. Данное исследование включало 104 пациента с I стадией НМРЛ, проводилась ЛТ с использованием современных методов планирования и проведения ЛТ, на современных линейных ускорителях электронов с коррекцией неоднородностей, использованием лимитированных объемов облучения. В режиме стандартного фракционирования ЛТ проводилась с использованием лучевой нагрузки 1,8 Гр, суммарная очаговая доза составила 50,4 Гр. В итоге отмечалось, статистически значимое, снижение риска 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.

На данный момент прогрессивные технологии, которые успешно применяются в терапии НМЛР являются: ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), ЛТ с визуальным контролем (IGRT), VMAT — ротационная объемно-модулированная ЛТ, в терапии периферического рака легкого — эффективна стереотаксическая ЛТ [1].

Исследование Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (Lung ART) (исследовательская группа с участием Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT 0503), United Kingdom group (UK 11/NW/0075) и EORTC (EORTC22055–08053) (NCT00410683), окончание которого запланирована на 2022 год, ориентировано на сравнение радикального оперативного лечения с последую-

щей 3D-конформной ЛТ и радикального хирургического лечения. Химиотерапия рассматривается как в адьювантном, так и в неoadьювантном режиме [9].

На основании множественных рандомизированных исследований были определены показания к ПОЛТ при I–IIIА стадии НМРЛ: лимфоваскулярная и висцеральная плевральная инвазия (LVI, VPI); неполная хирургия — R1/R2 (критерий R0 — чистые бронхиальные, венозные и артериальные края культи и перибронхиальных мягких тканей); не отвечающая критериям ESTS медиастинальная лимфодиссекция (≥ 6 лимфатических узлов — три внутрилегочных и/или прикорневых узла и три узла из лимфатических зон средостения в соответствии с расположением первичной опухоли, где субкаринальные лимфатические узлы обязательны); отсутствие достаточной информации о критерии pN; рестадирирование после индукционной химиотерапии от N0 до N2; метаболически активные лимфатические узлы по ПЭТ/КТ после полной резекции с химиотерапией или без нее [2].

Безусловно, в лечении пациентов с НМРЛ, на ранних стадиях, лидирует радикальная хирургия. Для дальнейшего контроля над заболеванием, наиболее рационально совмещать возможности ПОЛТ и системной химиотерапии.

Нынешние системы планирования, позволяют добиться улучшения результатов лечения пациентов IIB и IIIА стадиями НМЛР, за счет целенаправленного интенсивного воздействия на зоны поражения и одномоментного снижения повреждения окружающих здоровых тканей. Последние исследования говорят о том, что применение ПОЛТ демонстрирует значительное повышение уровня локального контроля, без рецидивной и общей выживаемости у данной категории пациентов.

Современные технические возможности дают основание для проведения ПОЛТ у пациентов с НМРЛ, так как позволяют минимизировать риск рецидива, и приводят к увеличению выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоголин Д., Гулидов И., Рагулин Ю. Лучевая терапия в лечении немелкоклеточного рака легкого // Врач. — 2016. — № 2. — С. 46–48.
2. Каприн А. Д., Костин А. А., Хмелевский Е. В. Стандарты лучевой терапии // 2019 г., г. Москва, С. 115–140.
3. Apar K. Ganti, Wilson Gonsalves, Fausto R. Loberiza, et al. 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 // American Journal of Clinical Oncology — 2016, vol. 39, № 2, p. 142–146.
4. Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P. et al. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer // Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. vol. 66, № 2, p. 492–499.
5. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S. et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis // Radiother. Oncol. 2014. vol.110, № 1, p. 3–8.
6. Burdett S., Ryzewska L., Tierney J. F. et al. 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. // Lung Cancer 2013;80:350–2.
7. Chmielewska E., Jodkiewicz M., Karwański Z. Evaluation of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. A retrospective study // Pneumonologia i Alergologia Polska. — 2012. — Vol. 80, no 2.-P. 109–119.
8. Kepka L., Bujko K., Orłowski T. M. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy // RadiotherOncol2011;98:238–43.
9. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected nonsmall cell lung cancer: a reassessment based on new data // Oncologist. 2011. Vol. 16 (5). P. 672–681. doi: 10.1634 / theoncologist.2010–0150.
10. Maeda R, Yoshida J, Ishii G et al. 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. Chest 2011; 140: 1494–1502.
11. Trodella L., Granone P., Valente S., et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase II randomized trial. // RadiotherOncol 2002;62:119.
12. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg

© Муфазалов Фагим Фанисович (prffm@mail.ru),

Мансуров Камилль Вахитович (kamilvm@mail.ru), Занега Вадим Сергеевич (vadr88@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»