

*А.И. Арсеньев, С.В. Канаев, С.Н. Новиков, А.А. Барчук, Ф.Е. Антипов,
С.А. Тарков, А.О. Нефедов*

Лучевая терапия в лечении местнораспространённого немелкоклеточного рака лёгкого

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

В обзоре проведен анализ эффективности лучевой терапии, ЛТ (как самостоятельного метода, так и в сочетании с хирургическим и лекарственным лечением) при лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака лёгкого. Показано, что послеоперационная лучевая терапия способна увеличить общую выживаемость и уменьшить частоту местных рецидивов при IIIA/N2 стадии НМРЛ, однако, её 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 IIIA/N2 НМРЛ, не до конца определённые критерии 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.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, послеоперационная лучевая терапия, индукционная лучевая терапия, химиолучевая терапия

Введение

Заболеваемость раком лёгкого (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, причём 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 распространённости 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 остаётся нерешённой проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея местно распространённые, либо генерализованные формы опухоли. Восемьдесят процентов всех случаев — немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) и 15-30% этой формы опухоли выявляется на этапе болезни IIIA/N2 [1,14,18,30,32].

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. Одним из основных направлений исследований, позволяющих надеяться на удовлетворительные отдалённые результаты, является лечение местнораспространенного НМРЛ.

Сложность интерпретации результатов лечения обусловлена, в том числе тем, что НМРЛ с метастазами в ипсилатеральных лимфоузлах средостения (IIIA/N2) 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 (ПЭТ), либо однофотонной томо-

графии (ОФЭКТ) и 3) неоперабельная группа с определяемым при мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии (МСКТ) множественным метастатическим поражением лимфатических узлов (конгломераты и «bulky»). У всех пациентов из этих групп встает вопрос о целесообразности проведения: химио-/лучевой либо химиолучевой терапии, соответственно в адьювантном, неоадьювантном (индукционном), либо самостоятельном вариантах. В последнее время особое внимание уделяется именно бимодальным режимам при наличии у больных достаточных функциональных резервов [3, 15, 29].

Адьювантная лучевая терапия в лечении местнораспространенного НМРЛ

Совершенствование хирургических вмешательств при НМРЛ, внедрение систематической лимфодиссекции по принципиальным соображениям, появление эффективных химиопрепаратов неоднократно заставляли возвращаться к оценке роли адьювантной (послеоперационной) лучевой терапии (Postoperative Radiation Therapy — PORT). Проведенные рандомизированные исследования в конце XX века так и не смогли однозначно ответить на вопросы о показаниях к проведению PORT. Проведенный в 1998 г. PORT-Meta-analysis [26], не продемонстрировавший преимуществ метода, на долгое время определил негативное отношение к PORT и послужил основой клинических рекомендаций. При этом данное исследование неоднократно подвергалось критике, а среди недостатков отмечались неверное определение показаний к лечению, использование несовременной техники, неправильно подобранные поля облучения и очаговые дозы [4, 18]. 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 PORT. При этом в когорте больных N0 и N1 использование PORT сопровождалось снижением выживаемости, а у пациентов со статусом N2 – статистически значимым увеличением 5-летней выживаемости (27% против 20%) [4, 17].

В 2016 г. S. Burdett et al. опубликовали в базе данных Кокрановских систематических обзоров результаты мета-анализа на основе 14 рандомизированных контролируемых клинических испытаний (randomised controlled trials — RCTs), сопоставляющих эффективность только хирургического лечения НМРЛ по сравнению с группой, в которой дополнительно проводилась PORT (Belgium 1966; CAMS 1981; EORTC 08861; GETCB 04CB86; GETCB 05CB88; Italy 2002; Korea 2007; LCSG 773; Lille 1985; MRC

LU11; Slovenia 1988). Еще 3 исследования с недостаточно убедительным дизайном (квазирандомизированные) были исключены (Austria 1996; Dymek 2003; LCSG 841). Итоговый мета-анализ, включивший значительное число пациентов (2343 участников; 1511 умерших) 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. Так, из пациентов, которым проводилось только хирургическое лечение, два года после операции прожили 53 из каждых 100 пациентов, а при дополнительном проведении PORT – только 58 [10]. Для местной безрецидивной выживаемости (БПВ) отношение рисков составило HR=1.12 (95%CI:1,01-1,24); p=0,03 при отсутствии статистической неоднородности (I²=47%, p=0.04), а для отдаленной БПВ — HR=1.13 (95% CI:1,02-1,24); p=0.02, при отсутствии статистической неоднородности (I²=31%, p=0.15) в пользу только хирургического лечения. Анализ общей БПВ обнаружил HR=1.10 (95%CI:0,99-1,21), демонстрируя неблагоприятное воздействие PORT (p=0,07) с 10% относительным увеличением риска рецидива или смерти, что эквивалентно абсолютному уменьшению БПВ на 3% в течение 2 лет (95%CI:0-7%) с 48 до 45% (статистическая неоднородность I²=26%, p=0.21). Общая выживаемость (ОВ) не зависела от дозы (менее, либо более 45 Гр), метода её подведения (кобальтовая пушка, или линейный ускоритель — ЛУ), стадии, возраста и пола (p=0,18-0,67). Авторы сделали вывод о том, что PORT после радикального удаления опухоли при НМРЛ не оправдана и не должна включаться в стандартное лечение [10]. 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 S.H. Patel et. al. и C. Billiet et. al. в 2014 г., включающие RCTs и ретроспективные исследования, позволяющие сравнить эффективность использования прежних методик и только ЛУ, продемонстрировали преимущества PORT [8, 24]. В частности, в работе C. 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 PORT – 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 PORT при I–III стадиях НМРЛ, HR=1,32. Как показало гипотетическое моделирование, проведение PORT только с использованием ЛУ позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов: HR=0,31 (95% CI:0,12–0,79), p=0,01 [8].

Любопытные данные опубликованы в 2015 г. C.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 PORT приводило к снижению показателей пятилетней выживаемости пациентов с N0 (48,0 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 её 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 [4, 11]. В исследовании С.В Канаева и соавт. (2012 г.), включившем 566 пациентов, удалось установить, что при IIIA (N2) стадии НМРЛ проведение PORT 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 3-летнюю (31,3% против 19,3%), и 5-летнюю выживаемость (19,7% против 14,7%) (p=0,01) [1].

Химиолучевая терапия в лечении местнораспространенного НМРЛ

Учитывая, что НМРЛ – опухоль с одним из наиболее высоких уровней репопуляции логично изучение одновременного использования облучения и химиотерапии, поскольку последовательное их применение, как показано в ряде исследований, снижает раково-специфическую выживаемость. Отдельный интерес представляет и радиосенсибилизирующий эффект цитостатиков [3, 23]. Ранее уже было показано, что проведение предоперационной химиотерапии увеличивает 5-летнюю выживаемость до 17–36% [32]. В мета-анализе из базы данных Cochrane, опубликованном в 2010 г. N. O'Rourke et al., включившем данные о результатах лечения 2728 больных НМРЛ из 19 RCTs показано, что химиолучевая терапия (ХЛТ) приводит к снижению риска смерти от НМРЛ на 14% по сравнению с только ЛТ [3, 23]. Другой мета-анализ, A. Auperin et al. (2010 г.; 1295 пациентов; 6 RCTs) продемонстрировал аналогичные данные

– общая 3-летняя выживаемость увеличилась на 5,7% [6].

В рандомизированном исследовании III фазы по изучению адьювантной химиотерапии цисплатином и винорельбином в лечении операбельных больных НМРЛ IV–IIIA стадии (ANITA) PORT 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 адьювантную химиотерапию [13]. В исследовании J.L. Mikell et al., опубликованном в 2015 г. представлены сведения о 2115 радикально оперированных в 2004–2006 гг. больных НМРЛ с pN2, получавших адьювантную химиотерапию, 918 (43,4%) из них дополнительно проведена PORT. Продемонстрировано значимое увеличение медианы выживаемости (МВ) в группе облучения — 42 против 38 мес. и 5-летней выживаемости (p=0,048) [4, 22]. В работе Н.М. Аскерова (2010 г.), показано, что при проведении конформной (3D-CRT) синхронной ХЛТ (гемцитабин/цисплатин) объективный эффект получен у 70,6% пациентов (14,7% полный регресс и 55,9% – частичный), а стабилизация достигнута у 23,5%. Отмечены осложнения III–IV степени: анемия – 8,8%, нейтропения – 23,5%, тромбоцитопения – 17,6%, тошнота и рвота — 5,9% периферические нейропатии – у 2,9% [2].

В RCTs исследовании W.E.E. Eberhardt et al. (ESPAUE; 2015 г.) 246 пациентов с IIIA и IIIB стадиями НМРЛ получали индукционную химиотерапию (3 цикла цисплатин 50 мг/м² в 1 и 8 дни с паклитакселом 175 мг/м² в 1 день с интервалом в 21 день) и синхронную химиолучевую терапию (СОД 45 Гр; 1,5Гр 2 два раза в сутки; цисплатин 50 мг/м² во 2 и 9 дни с винорельбином 20 мг/м² во 2 и 9 дни). При медиане наблюдения 78 месяцев отдаленные результаты были вполне удовлетворительные 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) [14]. В исследовании EORTC (2007 г.), которое многие признают ключевым, было включено 582 пациента с IIIA стадией НМРЛ (для неплоскоклеточного рака — все cN2; для плоскоклеточного — поражение паратрахеальной группы при правосторонних опухолях и превазкулярной группы для левосторонних). Всем участникам проведено 3 индукционных цикла ХТ на основе препаратов платины, затем больные с эффектом от лечения по данным МСКТ были рандомизированы в группы хирургического лечения (n=167), либо ЛТ (n=165). Послеоперационная летальность составила 4% в течение 30 дней для всех резекций 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 [32]. В мета-анализе, опубликованном P.J. McElroy (2015 г.), включающем 4 исследования, в том числе EORTC 08943 и RTOG 89-01 вновь не обнаружено различий в ОБ между группами пациентов, получавших хирургическое, либо бимодальное лучевое лечение после индукционной ХТ (HR=1.01; 95%CI:0,82-1,23; p=0.954; статистическая неоднородность I²=0%, p=0.830). Причем при сопоставлении ОБ с группой, где хирургическое лечение было этапом тримодального лечения, отношение рисков составило HR=0,87 (95%CI:0,75-1,01; p=0.068; I²=0%, p=0.976). 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; I²=0%, p=0.818) [20]. 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 [33]. В исследовании C.P. Belani et al. (2005) сравнивали результаты лечения 3 групп пациентов с различными комбинациями химиотерапии и облучения, а наихудшие показатели ОБ были отмечены в группах последовательной ХЛТ, индукционной химиотерапии с последующей ХЛТ, в сравнении с группой консолидирующей химиотерапии [7]. 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 [16] и не обнаружили различий в показателях ОБ (HR=0.98; 95%CI:0.86–1.12) и раково-специфической выживаемости (HR=0.99; 95%CI:0.84–1.17), но при этом частота и выраженность гематологической токсичности оказалась значительно ниже в группе карбоплатина. 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 ОБ при использовании этих схем. Однако доля осложнений в группе цисплатина против группы карбоплатина была достоверно выше, в частности: инфекционных осложнений — 47,3% против 39,4% (p=0.0022), почечная недостаточность — 30,5% против 21,2% (p<0.001),

эзофагиты III-IV степени — 18,6% против 14,4% (p=0.0246) [3, 28]. Изучение K.S. Albain et al. (RCTs; Intergroup 0139; n=429; 2009 г.) эффективности трехмодального лечения, сочетающего индукционную ХЛТ (цисплатин/этопозид/45Гр с последующим хирургическим лечением в сравнении с только ХЛТ (цисплатин/этопозид/61Гр) не позволило найти существенных различий в МВ (23,6 против 22,2 мес.). Однако время до прогрессирования и 5-летняя ВБП оказались статистически значимо выше в группе трехкомпонентного лечения (12,8 vs 10,5 мес. и 22% vs 11%; p=0,017). Полный морфологический ответ наблюдался у 33% оперированных пациентов [5, 19]. В мета-анализе, проведенном в 2012 г. A.A. Shah et al., показано, что ни в одном из включенных 7 исследований не продемонстрировало преимуществ в отдаленных результатах при проведении индукционной ХЛТ в сравнении с только индукционной ХТ, как в рандомизированных исследованиях (HR=0,93, 95%CI:0,54-1,62; p=0,81), так и в ретроспективных (HR=0,77; 95%CI:0,50-1,19; p=0,24) [29].

В III фазе Швейцарского исследования (RCTs; 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 хирургического 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 ОБ — 37,1 vs 26,2 мес. (95%CI:19,9-42,1). Токсические реакции и осложнения 3-4 степени в группе ХТ составили 45%, а ХЛТ — 60%. Лучевой эзофагит 3 степени отмечен у 7% больных. Авторы делают вывод, что проведение PORT не дает преимуществ в отдаленных показателях, и следовательно, проведения неоадьювантной ХТ достаточно у больных с IIIA/N2 стадией НМРЛ [25]. Мета-анализ, выполненный Y.P. Xu et al. (2015 г.), сопоставляющий те же группы и включивший данные 5 исследований (RCTs: EORTC 08941; Intergroup 0139; RTOG 89-01; Katakami 2012; Thomas 2008; Shepherd 1998) не обнаружил различий в ОБ (HR=0,79; CI:0,57-1,09; p=0,15), как и ряд последующих мета-анализов (табл. 1). Причем проведение индукционного лечения существенно увеличивает риск послеоперационных осложнений после выполнения пневмонэктомии [27, 34, 35]. Основные данные мета-анализов (включавших только 3 фазы рандомизированных контролируемых исследований), в которых изучалась эффективность мультимодального лечения при IIIA/N2 стадии НМРЛ, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Данные мета-анализов в отношении эффективности мультимодального лечения при IIIA стадии (N2) НМРЛ (только 3 фаза RCTs — рандомизированных контролируемых исследований) [15]

Автор	Группы сравнения	Включенные исследования	Результаты
Xu X.L., 2016 г. [35]	ХТ+Хир/ ХЛТ+Хир vs ХЛТ	Shepherd 1998 Johnstone 2002 Stephens 2005 Van Meerbeck 2007 Albain 2009	HR=0.94 (95%CI:0.81-1.09) p=0.44
McElnay P.J., 2015 г. [20]	ХТ+Хир vs ХЛТ ХЛТ+Хир vs ХЛТ ХЛТ+Хир vs ХТ+Хир / ХЛТ	Shepherd 1998 Johnstone 2002 Stephens 2005 Van Meerbeck 2007 Albain 2009	ХТ+Хир vs ХЛТ: HR=1.01 (95%CI:0.82-1.23) p=0.954 ХЛТ+Хир vs ХЛТ: HR=0.87 (95%CI:0.75-1.01); p=0.068 ХЛТ или ХТ+Хир vs ХЛТ+Хир: HR 0.92 (95%CI:0.81-1.03) p=0.157
Ren Z., 2015 г. [27]	ХТ+Хир / ХЛТ+Хир vs ХЛТ	Johnstone 2002 Van Meerbeck 2007 Albain 2009	2-летняя ОБ HR=1.0 (95%CI:0.85-1.17) p=0.98 4-летняя ОБ HR=1.13 (95%CI:0.85-1.51) p=0.39
Xu Y.P., 2015 г. [34]	ХТ+Хир / ХЛТ+Хир vs ХЛТ ХЛТ+Хир vs ХТ+Хир	Shepherd 1998 Johnstone 2002 Van Meerbeck 2007 Thomas 2008 Albain 2009 Katakami 2012	ХТ+Хир / ХЛТ+Хир vs ХЛТ: HR=0.95 (95%CI:0.81-1.10) p=0.49 ХТ+Хир vs ХЛТ+Хир: HR=0.79 (95%CI:0.57-1.09) p=0.15

* ХТ+Хир = Химиотерапия + хирургическое лечение; ХЛТ = Химиотерапия + лучевая терапия; ХЛТ+Хир = Химиотерапия + лучевая терапия + хирургическое лечение; HR = Hazards ratio (отношение рисков), ОБ – общая выживаемость

Наиболее изученными режимами фракционирования дозы ЛТ и ХЛТ при НМРЛ, являются традиционный и гиперфракционированный. В 2011 г. W.J. Cattan 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 ESOG 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 оказалась 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 [3, 7].

В последние 2 года опубликован ряд работ о кардиологических осложнениях при ЛТ по поводу НМРЛ. Так, J.D. Bradley et al. (2015 г.) сообщили результаты 3 фазы мультицентрового ис-

следования RTOG 0617, сравнившего результаты подведения СОД 60 Гр против 74 Гр, доставляемых фракциями РОД 2Гр, в котором было показано, что подведение более высоких доз связано с увеличением смертности [9]. В исследовании A. McWilliam et al. (2017 г.) проведен дозиметрический анализ кардиологических осложнений у 1101 пациента в результате проведения ЛТ при НМРЛ. Мультивариантный регрессионный анализ (Cox-regression multivariate analysis) показал, что величина дозы, опухолевый объем, объем первичной опухоли и общий статус пациента являлись наиболее значимыми факторами, ассоциированными с выживаемостью, в то время как средняя доза на область средостения, V5 и V30 не повлияли на неё. Самые низкие показатели выживаемости зафиксированы у пациентов, получивших более 8,5 Гр на зону сердца (log-rank p<0.001; HR=1.2) [21].

Выводы

1) PORT способна уменьшить частоту местных рецидивов при III стадии НМРЛ, однако, её положительный эффект может нивелироваться отрицательным воздействием на нормальные ткани, из-за большого объема облучения, высоких суммарных доз, особенностей кобальтового излучения. Очевидно, что решение задачи улучшения результатов PORT лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, ре-

жима фракционирования, что позволит добиться максимально интенсивного воздействия на очаги поражения при наименьшем повреждении окружающих здоровых тканей.

2) Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что ни одно бимодальное лечение не показало преимуществ перед прочими сочетаниями (например, ХТ и ЛТ в сравнении с ХТ и ЛТ) при резектабельном сN2 НМРЛ.

3) Некоторое улучшение ОВ, БРВ выживаемости и медианы до прогрессирования отмечено в ряде исследований с использованием трехмодального лечения, однако оно сопряжено с увеличением доли послеоперационных осложнений, особенно после пневмонэктомий.

4) Набор пациентов в контролируемые рандомизированные исследования по изучению эффективности мультимодального лечения сложен, долг и ограничен неоднородностью групп, статистическими сложностями, различиями в технологических и методологических возможностях при реализации хирургического и лучевого компонентов.

5) Гетерогенность группы пациентов с опухолями (сN2) IIIA стадии НМРЛ, не до конца определённые критерии их операбельности представляют определенную сложность для корректного сопоставления результатов лечения, что требует дальнейшей дискуссии и изучения.

6) 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.

Конфликт интересов. Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия, в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А.И., Аристов Н.Ю., Барчук А.С., Канаев С.В. и соавт. Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком лёгкого // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 3. – С. 398-402.
2. Аскеров Н.М., Зейналов Р.С., Мусаев И.Н., Кязимов К.И. Эффективность химиолучевой терапии у больных немелкоклеточным раком лёгкого IIIA стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т. 1(37). – С. 61-63.
3. Деньгина Н.В. Оптимальные схемы химиолучевой терапии немелкоклеточного рака лёгкого III стадии (обзор литературы) // Поволжский онкол. вестник. – 2015. – № 2. – С. 74-79.
4. Рагулин Ю.А. Современное состояние проблемы послеоперационной лучевой терапии рака лёгкого // Си-

бирский онкологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 68-72.

5. 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. – Vol. 374(9687). – P. 379-386.
6. 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. – Vol.13 (28). – P. 2181-2190.
7. 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. – Vol. 23. – P. 5883-5891.
8. 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. – Vol. 113(2). – P. 300-301.
9. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. Standard-dose versus high-dose conformal radio-therapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16(2). – P. 187-199.
10. Burdett S., Rydzewska L., Tierney J. et al. on behalf of the PORT 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.
11. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D. et al. 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. – Vol. 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. – Vol. 103. – P. 1452-1460.
13. Douillard J., Rosell R., De Lena M. et al. Impact of post-operative 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. – Vol. 72. – P. 695-701.
14. Eberhardt W.E.E., Pöttgen 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 (ESPA-TUE) // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33(35). – P. 4194-4201.
15. 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. – Vol. 12(9). – P. 1434-1441.
16. 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. – Vol. 2 (112). – P. 272–278.
17. 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. – Vol. 24. – P. 2998–3006.
 18. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* — 1998. – Vol. 352 (9137). – P. 1384–1385.
 19. 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. – Vol. 14. – P. 619– 626.
 20. McElroy P.J., Choong A., Jordan E., et al. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70(8). – P. 764–768.
 21. McWilliam A., Kennedy J., Hodgson C. et al. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 9(85). – P. 106–113.
 22. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A. et al. Post-Operative Radiotherapy (PORT) 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. – Vol. 10 (3). – P. 462–471.
 23. O'Rourke N. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer / N. O'Rourke, M. Roqué i Figuls, N. Farré Bernadó, F. Macbeth // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 6. – CD002140.
 24. Patel S.H., Ma Y., Wernicke A.G., Nori D et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer // *Lung Cancer.* – 2014. – Vol. 84. – P. 156–160.
 25. 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. – Vol. 386(9998). – P. 1049–1056.
 26. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352 (9124). – P. 257–263.
 27. 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. – Vol. 7(8). – P. 1414–1422.
 28. 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. – Vol. 33(6). – P. 567–574.
 29. Shah A.A., Berry M.F., Tzao C. et al. Induction Chemoradiation Is Not Superior to Induction Chemotherapy Alone in Stage IIIA Lung Cancer // *The Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93 (6). – P. 1807–1812.
 30. Thomas M., Rube C., Hoffknecht P. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer // *Lancet Oncol.* – 2008. — 9. – P. 636–648.
 31. 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. – Vol. 99. – P. 442– 450.
 32. Van Meerbeeck J.P. The controversial role of surgery in stage III NSCLC // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9(7). – P. 607–608.
 33. 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. – Vol. 25. – P. 1698–1704.
 34. 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. – Vol. 94(23). – e879.
 35. 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) nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis and system review // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 845–853.

Поступила в редакцию 30.04.2019 г.

A.I. Arseniev, S.V. Kanaev, S.N. Novikov, A.A. Barchuk, F.E. Antipov, S.A. Tarkov, A.O. Nefedov

Radiotherapy for the treatment of locally advanced non small cell lung cancer

FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

In this literature review we analyze the effectiveness of radiotherapy (as an independent method and in combination with surgery and chemotherapy) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. The postoperative adjuvant radiotherapy can increase overall survival and reduce the frequency of local recurrences in IIIA / N2 stage of NSCLC, however, its positive effect can be offset by the damage to surrounding structures. Modern high-tech equipment, improved planning systems, methods radiation doses delivery, and the fractionation regimen can improve the outcomes of radiation therapy. No bimodal treatment has shown advantages over other combinations. Some improvement in survival was noted in a number of studies using three-modal treatment, but it was also associated with an increase in the proportion of postoperative complications, especially after pneumonectomies. The heterogeneity of the IIIA / N2 NSCLC group and criteria for their operability present certain difficulties for a correct comparison of the treatment results, which requires further discussion. In most studies, insufficient attention has been paid to the influence of multimodal treatment on the quality of life of patients, which, taking into account comparable results of treatment, can be crucial in determining indications and contraindications.

Key words: non-small cell lung cancer, postoperative radiotherapy, induction radiation therapy, chemoradiotherapy