

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д. Гоголин,

И. Гулидов, доктор медицинских наук, профессор,

Ю. Рагулин, кандидат медицинских наук

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России, Обнинск

E-mail: dgogolin@yandex.ru

Рассматривается значение лучевой терапии в комплексном лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Приводятся описание различных методов лучевого лечения, а также возможности комбинированных методов лечения больных НМРЛ.

Ключевые слова: онкология, лучевая терапия, немелкоклеточный рак легкого.

К немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ) относится около 80% всех злокачественных новообразований легкого, которые в совокупности устойчиво занимают 1-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний. По данным GLOBOCAN (2012), в мире ежегодно регистрируется около 1,8 млн новых случаев рака легкого, при этом смертность составляет >1 млн человек [1]. В России рак легкого занимает 3-е место (10,7%) среди злокачественных опухолей населения того и другого пола. В течение последних лет ежегодно заболевают более 56 тыс. человек. Однако в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес (17,4%) составляют именно опухоли трахеи, бронхов, легкого [2, 3].

Единственным радикальным методом лечения рака легкого до настоящего времени считается хирургический, но поскольку в момент постановки диагноза примерно у 70% больных имеется III–IV стадия заболевания, лечение пациентов данной группы вынужденно носит консервативный характер. Одним из основных консервативных методов лечения рака легкого является лучевая терапия (ЛТ).

В зависимости от метода планирования и способа подведения дозы ЛТ разделяют на:

- конвенциональную (2D);
- конформную (3D);
- ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT);
- ЛТ с визуальным контролем (IGRT);
- ротационную объемно-модулированную ЛТ (VMAT).

Отдельным методом лечения является сочетанная ЛТ – последовательное использование различных источников лучевого воздействия на опухоль. В лечении рака легкого используются следующее сочетание: дистанционная ЛТ и брахитерапия.

Еще одним вариантом лечения является комбинация 3 основных методов лечения: хирургического, лучевого и химиотерапевтического (ХТ).

При применении хирургического метода ЛТ подразделяется на предоперационную; интраоперационную; послеоперационную.

ХТ делится на последовательную и одновременную.

В зависимости от режима фракционирования дозы ЛТ при НМРЛ подразделяется на:

- традиционное фракционирование;
- гиперфракционирование;
- ускоренное гиперфракционирование;
- гипофракционирование;
- динамическое фракционирование;
- сплит-курсы.

Конвенциональная ЛТ. Данный вид ЛТ наиболее распространен в России. Для подготовки к лечению используют компьютерные томографы, рентгеновские симуляторы, планирующие программы с реализацией плана в 2D-объеме (ROCS, Гаммаплан и др.). Для лечения используются гамма-терапевтические установки («Рокус АМ», «АГАТ», «Терабальт» и др.) или линейные ускорители (Philips SL 20, Philips SL 75 и др.) с различной энергией фотонов. Недостатками данного вида лечения являются облучение больших объемов здоровых тканей, отсутствие контроля укладки пациента, отсутствие фиксирующих приспособлений в процессе лечения.

3D-конформная ЛТ – наиболее распространенный вид ЛТ в мире. Особенности подготовки, планирования и ее проведения позволяют повысить дозу в опухоли, в то же время сокращая лучевую нагрузку в здоровых тканях и органах. Для подготовки к лечению используются индивидуальные фиксирующие приспособления (вакуумные матрасы, фреймы для фиксации рук и ног), разметка полей облучения проводится с помощью компьютерного, магнитно-резонансного и позитронно-эмиссионного томографа, позиционирование осуществляется на специализированном компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе, лечение проводится на линейных ускорителях с установленными многолепестковыми коллиматорами. Дозиметрическое планирование проводится с использованием различных программ (Eclipse, XIO, Pinnacle, Oncentra, Monaco и др.) в 3D-объеме с учетом лучевой нагрузки на органы риска (пищевод, сердце, легочная ткань, спинной мозг). С помощью рекомендаций QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic – количественный анализ реакций нормальных тканей) определяют оптимальные условия подведения дозы к опухоли и органам риска (табл. 1) [4].

ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT). Данный вид лучевой терапии позволяет более точно подводить предписанную дозу к мишени, еще больше сокращая нагрузку на здоровые ткани, по сравнению с 3D-конформной ЛТ. Это осуществляется за счет подведения дозы с 3–9 фигурных полей (чаще 5–7) и разделением объема облучения в каждом поле на отдельные сегменты, на которые при инверсном планировании рассчитывают различные величины мониторных единиц (модуляция интенсивности). Недостатком метода является увеличение времени лечения и усложнение укладки пациента (желательно использовать систему активного контроля дыхания пациента).

ЛТ с визуальным контролем (IGRT). Для контроля положения мишени чаще используется встроенная в линейный ускоритель конусно-лучевая компьютерная томография (Cone Beam CT), которая позволяет получать качественные изображения для различных вариантов совмещения (по костной ткани, по мягким тканям, смешанное совмещение) с изображениями, полученными в процессе подготовки к ЛТ. Процедуру контроля для пациентов с опухолями легких целесообразно осуществлять в 1, 2, 3-й дни, далее 1 раз в неделю.

Ротационная объемно-модулированная ЛТ (VMAT).

С помощью данного способа подведения дозы к мишени можно получить оптимальные условия для облучения опухолей легких. Это достигается за счет сочетания подвижного облучения и модуляции интенсивности (разновидность IMRT), при распределении дозы максимальное облучение приходится на область планируемого объема мишени (PTV).

Преимуществом VMAT является значительное сокращение времени лечения по сравнению с IMRT.

Стереотаксическая ЛТ. Данный вид ЛТ характеризуется подведением крупных разовых очаговых доз (РОД — 5–20 Гр) при сокращенном числе фракций к небольшим по объему мишеням (как правило, до 3 см). Для реализации стереотаксической ЛТ необходимо такое же оснащение, как и для 3D-конформной ЛТ. В торакальной онкологии данная техника применяется, как правило, для периферических образований (T1–T2) [5], что объясняется отсутствием вблизи мишени критических структур, однако исследования последних лет демонстрируют хорошие результаты как с точки зрения эффективности, так и качества жизни и при центрально расположенных опухолях легкого [6].

ЛТ + брахитерапия. Брахитерапия рака легкого используется при центральных опухолях как 2-й этап лечения с радикальной или паллиативной целью дополнительного воздействия на остаточную опухоль. В зависимости от клинической ситуации дистанционное облучение проводят в разных режимах фракционирования — до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–60 Гр. Режимы эндобронхиальной брахитерапии: по 5 Гр через день 3 раза в неделю, до СОД 25–30 Гр; по 7–10 Гр 1 раз в неделю до СОД 28–40 Гр. Интервал между компонентами сочетанной ЛТ составляет в среднем 10–20 дней [7].

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НМРЛ

Предоперационная ЛТ. По результатам нескольких исследований установлено, что предоперационная ЛТ может быть рекомендована как компонент комбинированного лечения, для пациентов с резектабельной IIIA стадией при минимальном поражении N2 уровня (подтвержденном позитронно-эмиссионной томографией) и при опухолях Панкоста. РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 45–50 Гр [8, 9].

Интраоперационная ЛТ (ИОЛТ). В России имеется опыт применения ИОЛТ при НМРЛ. Данный вид ЛТ имеет ряд преимуществ: метод позволяет свести к минимуму облучение здоровых тканей, наиболее точно локализовать зону облучения, обеспечить летальное повреждение большего числа опухолевых клеток неудаляемой опухоли, обеспечить максимально эффективную эрадикацию возможных субклинических метастазов в зонах регионарного метастазирования. В НИИ онкологии СО РАМН (Томск) накоплен уникальный опыт применения ИОЛТ в комбинациях с неoadъювантными курсами ХТ и адъювантным курсом ЛТ. Ю.В. Рудык и соавт. проводили 2 неoadъювантных цикла ХТ по схеме Гемзар совместно с цисплатином с последующим радикальным оперативным вмешательством и с ИОЛТ 15 Гр. Общая 2- и 5-летняя выживаемость составила 91,1 и 41,1% соответственно [10].

Рекомендации QUANTEC для некоторых органов риска при ЛТ рака легкого

Таблица 1

Орган	Осложнение	Доза или соотношение доза/объем	%	Объем облучения
Легкие	Пневмонит	$V_{20\text{Гр}} \leq 30\%*$	<20	Весь орган
Спинальный мозг	Миелопатия	Максимальная доза ≤ 50 Гр	0,2	Частичное облучение органа
Пищевод	Эзофагит III степени	Средняя доза ≤ 34 Гр	5–20	Весь орган
Сердце	Перикардит	Средняя доза ≤ 26 Гр	<15	Перикард

Примечание. * — $V_{20\text{Гр}} \leq 30\%$ — объем органа, который получит 20 Гр; не рекомендуется превышать 30%.

Послеоперационная ЛТ (ПОЛТ). На сегодняшний день показаниями для проведения ПОЛТ являются: нерадикально выполненное оперативное вмешательство, при обнаружении клеток в проксимальном крае резекции, при морфологически диагностированном поражении N2 уровня [11]. Оправданным является проведение ПОЛТ с помощью современных методов (3D-конформная ЛТ, IMRT, IGRT, VMAT). Рекомендованные дозы представлены в табл. 2.

ЛТ в комбинации с ХТ. Основным методом лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ с удовлетворительным статусом общего состояния (индекс по шкале Карновского $\geq 60\%$) является одновременная ХТ с применением следующих схем:

- цисплатин 75 мг/м² в 1 день совместно с этопозидом 120 мг/м² в 1–3-й день;
- цисплатин 100 мг/м² в 1-й и 29-й дни совместно с винбластином 5 мг/м² еженедельно, 5 нед;
- карбоплатин АUC 5 в 1 день совместно с пеметрекседом 500 мг/м² в 1 день каждые 21 день, 4 цикла;
- цисплатин 75 мг/м² в 1 день совместно с пеметрекседом 500 мг/м² в 1 день каждые 21 день, 3 цикла;
- карбоплатин АUC 2 в 1-й, 8-й, 15-й дни совместно с паклитакселем 50 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни.

При низком статусе общего состояния пациенту может быть рекомендовано проведение последовательного химиолучевого лечения [12, 13].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛТ НМРЛ

Проведено множество различных исследований, сравнивающих эффективность нетрадиционных режимов фракционирования. На данный момент доказано, что применение ускоренных режимов (гиперфракционирования, гипофракционирования) является наиболее оправданным в лечении больных раком легкого. Это достигается прежде всего за счет снижения риска ускоренной репопуляции опухоли, которая берет начало на 3–4-й неделе лечения.

Для лечения пациентов с периферически расположенными опухолями I–II стадии без поражения региональных

Дозы ПОЛТ

Таблица 2

Зона облучения	СОД, Гр	РОД, Гр
Негативный край резекции, N2	50	1,8–2,0
Позитивный край резекции, экстракапсулярное прорастание лимфатического узла	54–60	1,8–2,0
Наличие остаточной опухоли	60–70	1,8–2,0

Таблица 3

Результаты исследований с применением различных режимов фракционирования в лечении пациентов неоперабельным НМРЛ

Источник	Режим фракционирования	СОД, Гр	ХТ	5-летний локальный контроль, %	СПЖ, мес
[14]	1,5 Гр 3 раза в день, 36 фр.	54	–	29*	–
[15]	1,5+1,5 Гр	57	Индукционная: карбоплатин + паклитаксел	8,2	20,3
[16]	1,2+1,2 или 1,3+1,3 Гр	64,8–69,6	Карбоплатин + этопозид	21	19
[17]	4 Гр – 2 фр. 3 Гр – 4 фр. 2 Гр – 15 фр.	60–70	Навельбин 20 мг/м ² , еженедельно	–	16,5
[18]	3–4 Гр 20 фр.	60	Индукционная: гемзар + цисплатин, вепезид + цисплатин	28	–
[19]	1+1,5 Гр	60–70	Одновременная цисплатин + этопозид	22,5	29,7

Примечание. * – Представлены данные 2-летней выживаемости; СПЖ – средняя продолжительность жизни; ФР – фракции.

лимфатических узлов предпочтительнее всего использовать режим гипофракционирования.

Пациентам с местнораспространенными формами рака легкого может быть рекомендовано лечение с применением режима ускоренного гиперфракционирования. Сводные данные различных исследований представлены в табл. 3.

Таким образом, лечение НМРЛ сегодня является комплексной проблемой. ЛТ служит дополнительным методом лечения в пред- и послеоперационном периодах или основным методом, наряду с лекарственным воздействием при невозможности хирургического вмешательства.

Перспективными направлениями в комбинированном консервативном лечении рака легкого видятся разработка и внедрение ускоренных режимов фракционирования, новых лекарственных препаратов и схем одновременного или последовательного химиолучевого лечения, а также обоснование и внедрение плотнионизирующего излучения как компонента сочетанной или самостоятельной ЛТ.

Литература

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / М.: РОНЦ, 2012.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015; 250 с.
4. Review on the tolerance of normal tissue to the therapeutic radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010; 76 (3): 1–120.
5. Bral S., Gevaert T., Linthout N. et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of Phase II trial // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 2011; 80: 1314–49.
6. Sashendra S., Haasbeek C., Slotman B. et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumors: A systematic review // Radiother. Oncol. – 2013; 106: 276–82.
7. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А. и др. Лучевая терапия немелкоклеточного рака // Практик. онкол. – 2000; 3: 24–8.
8. Cerfolio R., Bryant A., Cerfolio R. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60 Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2009; 35 (4): 718–23.
9. Kwong K., Edelman M., Suntharalingam M. et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005; 129 (6): 1250–7.
10. Воробьев А.В., Завьялов А.А., Добродеев А.Ю. и др. Комбинированное лечение рака легкого III стадией с интраоперационной лучевой терапией и радиосенсибилизацией // Сиб. онкол. журн. – 2009; Прил. 1: 75–6.

11. Bradley J., Paulus R., Graham M. et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group – RTOG 9705 // J. Clin. Oncol. – 2005; 23 (15): 3480–7.

12. Auperin A., Rolland E., Curran W. et al. Concomitant radiochemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCTs) // J. Thorac. Oncol. – 2007; 2: 310.

13. Belderbos J., Uitterhoeve L., Belderbos H. et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973) // Eur. J. Cancer. – 2007; 43: 114–21.

14. Saunders M., Dische S., Barrett A. et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial // Radiother. Oncol. – 1999; 52: 137–48.

15. Belani C., Wang W., Johnson D. et al. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2005; 23 (16): 3760–7.

16. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 patients // Cancer. – 2011; 117: 2995–3003.

17. Немкова Е.В., Мусс В.Ф. Лучевая терапия рака легкого с использованием методики нетрадиционного фракционирования и радиомодификации. Материалы Невского радиологического форума «Невские горизонты» / СПб, 2007; с. 680.

18. Ильин М.А., Сотников В.М., Панышин Г.А. и др. Результаты лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого средними фракциями. Материалы IV Всероссийского конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2010», 2010; с. 176.

19. Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С. и др. Ускоренное гиперфракционирование с неравномерным дроблением дневной дозы при лучевом и химиолучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого // Сиб. онкол. журн. – 2014; 6: 5–9.

RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

D. Gogolin; Professor I. Gulidov, MD; Yu. Ragulin, Candidate of Medical Sciences A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

The paper considers the importance of radiotherapy in the combination treatment of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). It describes different radiotherapy options and possibilities of combined treatments in patients with NSCLC.

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