

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздрава РФ, Москва

Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого

Д-р мед. наук проф. А. В. Бойко, д-р мед. наук А. В. Черниченко,
канд. мед. наук И. А. Мещерякова, Д. В. Соколов

... лучевая терапия является одним из основных методов лечения больных с местно-распространенными формами немелкоклеточного рака легкого.

Большинство больных раком легкого к моменту установления диагноза в силу распространенности опухолевого процесса или серьезных сопутствующих заболеваний являются неоперабельными. Среди пациентов, у которых опухоль признана резектабельной, подавляющее большинство относятся к лицам старше 60 лет, и из них серьезные сопутствующие заболевания имеют более 30% (в 1970–1980 гг. – 9%). Вероятность «функциональной» неоперабельности у них весьма высока.

Несмотря на существенно возросший уровень и совершенствование хирургической техники, улучшение предоперационной функциональной диагностики, анестезиологического обеспечения, пред- и послеоперационной интенсивной терапии, из общего числа больных раком легкого оперативному вмешательству подвергаются не более 20%, а резектабельность составляет около 15%. В этой связи лучевая терапия является одним из основных методов лечения больных с местно-распространенными формами немелкоклеточного рака легкого.

Немелкоклеточный рак легкого характеризуется невысокой радиочувствительностью, особенно в поздних стадиях, поэтому с помощью лучевой терапии удается добиться излечения лишь у 7–12% больных. На протяжении нескольких десятилетий стремление к повышению эффективности лучевой терапии вообще и рака легкого в частности заключается в поиске методов и средств (разработка аппаратов и применение новых режимов фракционирования дозы, радиосенсибилизаторов), обеспечивающих селективное усиление повреждения опухолевой ткани и снижение радиопоражаемости нормальных тканей, т. е. в расширении так называемого терапевтического интервала.

Сегодня техническое усовершенствование радиотерапевтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, разработка предлучевой топографии с использованием компьютерной техники служат основой повышения эффективности лучевой терапии при лечении опухолей грудной полости. Разрабатываются методики сочетанной лучевой терапии рака трахеи и бронхов. Значительно расширены показания к применению лучевого метода, в том числе у больных, ранее относившихся к категории некурабельных.

Традиционно, при лучевой терапии рака легкого применяют режим так называемого *классического фракционирования*, заключающийся в подведении разовых доз 1,8–2,5 Гр ежедневно 5–6 раз в неделю до суммарных доз 60 Гр. Подобный вариант фракционирования обеспечивает достаточно хорошее восстановление нормальной соединительной ткани. Данные экспериментальной и клинической радиобиологии, полученные в последние 2–3 десятилетия, а также неудовлетворенность результатами лучевой терапии рака легкого с применением классического режима фракционирования послужили предпосылками для поиска новых вариантов фракционирования дозы.

К настоящему времени накоплен значительный опыт применения при немелкоклеточном раке легкого, наряду с классическим режимом фракционирования дозы, *укрупненных (3–5 Гр) и крупных (более 6 Гр) фракций дозы* при ежедневном облучении, с интервалом 48 ч и более, а также при динамическом фракционировании дозы, когда подведение крупненных фракций сочетается с последовательным применением более мелкого фракционирования. Наряду с результатами гипофракционирования и динамического фракционирования изучается эффективность гипер- или мультифракционирования, когда ежедневную дозу делят на 2–3 фракции, которые подводят в течение дня с интервалом 4–5 ч [2]. J. Сох и соавт. у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в рандомизированном исследовании изучили эффективность режима фракционирования 1,2 Гр два раза в день с интервалом 6 ч при СОД–60 Гр, 64,5 Гр, 69,6 Гр, 74,4 Гр, 79 Гр [5]. Наилучшие результаты получены при СОД 69,6 Гр: 1 год жили 58%, 3 года – 20% больных.

Суммарная очаговая доза, необходимая для разрушения первичной опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 50 до 80 Гр. Ее подводят за 5–8 нед. При

этом, в связи с разной радиочувствительностью, следует учитывать гистологическое строение опухоли. При плоскоклеточном раке суммарная доза обычно составляет 60–65 Гр, при железистом – 70–80 Гр.

Для лечения рака легкого применяют статическую и ротационную гамма-терапию либо тормозное излучение ускорителей. Применение излучений высоких энергий позволяет расширить показания к лучевому лечению благодаря наилучшему распределению дозы в очаге и окружающих тканях, снижению общей реакции.

Лучевая терапия рака легкого может носить **радикальный или паллиативный характер**.

Радикальное лучевое лечение предусматривает получение длительного и стойкого эффекта в результате гибели всей опухоли в облучаемом объеме, тогда как при паллиативном облучении имеется в виду лишь частичное ее разрушение с целью облегчения клинических проявлений опухоли.

Объем тканей, подвергающихся радикальному лучевому воздействию, должен охватывать видимую первичную опухоль, вероятные метастазы I–III этапа лимфогенного распространения – бронхолегочные, прикорневые, верхние и нижние (бифуркационные) трахеобронхиальные, паратрахеальные лимфатические узлы.

Показания к лучевой терапии рака легкого по радикальной программе (суммарная очаговая доза не менее 60–70 Гр):

1) центральный рак легкого I–III стадии (при отсутствии или наличии увеличенных лимфатических узлов в зонах регионарного метастазирования) у больных, которые отказались от операции или которым хирургическое лечение противопоказано (низкие функциональные резервы, сопутствующие заболевания);

2) периферический рак легкого I–III стадии (при отсутствии или наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов) у больных, которым операция противопоказана или которые отказались от нее. Показания к лучевой терапии по радикальной программе обычно расширяют.

Показания к лучевой терапии по паллиативной программе (суммарная очаговая доза не превышает 40 Гр):

1) центральный или периферический рак легкого с метастазами во все группы лимфатических узлов средостения;

2) значительное распространение опухоли на грудную стенку, сдавление магистральных сосудов средостения, прорастание в перикард, диафрагму;

3) метастазы в надключичные лимфатические узлы;

4) рецидив или солидные метастазы в легком;

5) состояние после пробной торакотомии, обусловленной прорастанием опухоли в перикард, обширным распространением по клетчатке средостения.

Довольно часто в процессе лучевой терапии отмечается выраженная регрессия опухоли, поэтому при хорошем общем состоянии больного можно изменить план лечения и провести лучевую терапию по радикальной программе.

Противопоказаниями к лучевой терапии рака легкого являются:

- деструкция в первичной опухоли или ателектаз с образованием полости(ей) распада;
- обильное кровохарканье;

- клинические проявления пневмонита (повышение температуры тела и т. д.);

- множественные метастазы в легкие;

- выпот в плевральную полость;

- раковый лимфангит;

- выраженная интоксикация (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);

- недавно (до 6 мес) перенесенный инфаркт миокарда;

- активная форма туберкулеза;

- декомпенсированные формы сахарного диабета;

- выраженные явления сердечно-сосудистой, печеночной и почечной недостаточности;

- психические расстройства.

К приведенным противопоказаниям нельзя подходить догматически, так как отказ от лучевого воздействия в случае отсутствия альтернативных вариантов лечения означает быстрое наступление смерти больного. Вследствие этого поиск той самой «золотой середины», когда риск возникновения осложнений не должен превышать опасность самого заболевания, требует от лучевого терапевта такой же взвешенности и чувства ответственности при оценке оправданного риска, которые проявляет хирург при решении вопросов резектабельности и операбельности.

Непосредственные и отдаленные результаты.

Эффект лучевого лечения при раке легкого зависит от распространенности процесса, гистологической структуры опухоли, величины суммарных очаговых доз и методики их подведения. В ранних стадиях заболевания лучевое лечение может привести к стойкой ремиссии. В целом непосредственный эффект при облучении в режиме классического фракционирования и СОД 60 Гр достигается не более чем у 50% больных. Отдаленные результаты лучевого лечения колеблются в значительных пределах. Распространенность процесса является определяющим прогностическим фактором продолжительности жизни больных после лучевого лечения (табл. 1).

По сводным данным ретроспективного анализа (1988–1996), выживаемость больных НМРЛ I – II стадии составила: более 2 лет – 20–75%, 5 лет – от 6 до 32%. При опухолях менее 4 см и более 4 см после облучения в СОД 60–80 Гр 3-летняя выживаемость составила 74% и 44%, 5 летняя – 31% и 22% [6]. При облучении опухоли менее 4 см в СОД менее 60 Гр жили 3 года 36%, 5 лет – 21% больных [7], опухоли более 4 см – 20% и 12% больных. При местно-распространенном процессе 5-летняя выживаемость ниже – 6–12% [11].

Применение современных методик фракционирования дозы также влияет на эффективность лучевой терапии. М. Saunders и S. Dische сообщили о 64% однодичной и 32% двухлетней выживаемости больных IIIA и IIIB стадии немелкоклеточного рака легкого после 12-дневного облучения в СОД 50,4 Гр в режиме 1,4 Гр три раза в день каждые 6 ч [12].

Среди больных, получавших после пробной торакотомии только симптоматическую терапию или паллиативную лучевую терапию, 1 год пережили соответственно 9,4% и 28,6%, а 2 года – 3,2% и 1,6%. Если же за пробной операцией следовал радикальный курс лучевой терапии, показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости составили соответственно 47,3%, 28% и 15,4%. Локальный

Таблица 1. Лучевое лечение больных НМРЛ

Авторы, год публикации	Число больных	Стадия (клиническая)	СОД (Гр)	Медиана (мес)	Пережили (годы), %	
					>2	>5
P. Coy et al. (1988)	141	T1-3 Nx	50-57	-	31	11
Y. Cooper et al. (1988)	72	T1-3 N0-1	Разная	9	-	6
B. Haffty et al. (1988)	43	T1-2 N0-1	54-59	28	60	21
E. Noordikj et al. (1988)	50	T1-2 N0	60	25	56	16
H. Zhang et al. (1989)	44	T1-2 N0	55-70	>36	55	32
B. Talton et al. (1990)	77	T1-3 N0	60	17	36	17
H. Sandler et al. (1991)	77	T1-2	60	20	30	~ 10
R. Ono et al. (1991)	38	T1 N0	60-70	40	68	42
D. Dosoretz et al. (1992)	152	T1-3 N0-1	50-70	17	40	10
	44	T1	50-70	-	~ 60	~ 60
	63	T2	50-70	12	~ 30	~ 10
	41	T3	50-70	12	~ 30	~ 10
K. Kayakawe et al. (1992)	17	I стадия	60-80	-	75	31
	47	II стадия	60-80	-	44	22
S. Rosenthal et al. (1992)	62	T1-2 N1	60	17,9	33	12
B. Kaskowitz et al. (1993)	53	T1-2 N0	63	20,9	43	6

рецидив отмечен у 50% больных, которым облучение проведено в СОД не менее 50 Гр, у 22% – при дозе 50–55 Гр и лишь у 5% – при дозе более 60 Гр.

Таким образом, из факторов, влияющих на продолжительность жизни больных раком легкого после лучевого лечения, основное значение имеют распространенность опухолевого процесса, гистологическая структура опухоли, величина суммарной очаговой дозы. При ранних стадиях лучевого лечения может оказаться радикальным методом и привести к полному выздоровлению больных.

ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Из-за низкой толерантности критических органов грудной полости СОД при наружном облучении, как правило, не превышает 60 Гр, что при высоко- и умеренно-дифференцированном плоскоклеточном, аденогенном раке не обеспечивает стойкого локального контроля и в большинстве случаев позволяет достичь лишь паллиативного эффекта. В то же время при осложненном течении местно-распространенного опухолевого процесса асфиксия и/или пневмонит, обусловленные выраженным стенозом трахеи и крупных бронхов, в ряде случаев препятствуют реализации эффекта дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

С этих позиций представляет особый интерес метод сочетанного лучевого воздействия, включающий наружное дистанционное облучение и эндобронхиальную лучевую терапию (ЭБЛТ). За счет ЭБЛТ возможно значительно увеличить подводимую непосредственно к опухоли дозу ионизирующего излучения без повреждения окружающих нормальных тканей. Градиент дозы при ЭБЛТ позволяет сочетать наружное и внутриполостное облучение и, таким образом, существенно увеличить дозу, подводимую непосредственно к опухоли без повреждения нормальных тканей.

Внутриполостная лучевая терапия – направление в лучевой терапии, переживающее очередной этап своего развития на основе современной радиотерапевтической техники последнего поколения. Современная радиотерапевтическая аппаратура последнего поколения основана на тросовой системе подачи источника излучения, которая является отличительной особенностью аппаратов этого класса, позволяет проводить брахитерапию опухолей трахеи и бронхов ЭБЛТ по принципу автоматизированного «afterloading» с использованием пространственно-временной оптимизации. Аппаратами такого класса являются «Гаммамед-12i» с источником излучения ¹⁹²Ir, «Селектрон» с источником излучения ¹³⁷Cs и др. Широкий набор эндостатов, а также эндостаты типа «Fritz» позволяют проводить ЭБЛТ не только главных бронхов и трахеи, но и долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов.

Внутриполостное облучение бронхов возможно и на отечественном аппарате «Агат-ВУ» с источника излучения ⁶⁰Co, при наличии специального эндостата оригинальной конструкции диаметром 3 мм [1].

В истории эндобронхиальной лучевой терапии наиболее значимыми считаются две даты. В 1980 г. в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center выполнен первый сеанс ЭБЛТ по принципу автоматизированного дистанционного «afterloading» [13]. В 1984 г. доктор W. Schumacher в Берлине впервые применил комбинацию лазерной деструкции (ЛД) и ЭБЛТ на современном аппарате для внутриполостного облучения.

За прошедшие полтора десятилетия накоплен весомый мировой опыт использования ЭБЛТ при раке трахеи и бронхов. В последние годы возможности эндобронхиальной лучевой терапии значительно расширились за счет эндоскопической и лазерной техники. При выраженном стенозе трахеи и бронхов лазерная и/или электродеструкция экзофитной части

опухоли, выполненная на первом этапе лечения, обеспечивает восстановление просвета трахеи и бронхов, улучшает вентиляцию дистально расположенной легочной ткани и тем самым создает условия для проведения ЭБЛТ и ДЛТ.

Эндобронхиальное облучение относится к категории высоких технологий лучевой терапии. ЭБЛТ применяют как самостоятельный вариант лучевого лечения, но чаще в плане сочетанного лучевого воздействия с наружным облучением. Распространенность опухолевого процесса является определяющим фактором в выборе варианта лечения.

Внутриполостную лучевую терапию как самостоятельный вариант, так и в сочетании с наружным дистанционным облучением осуществляют по радикальной программе или с паллиативной целью.

На первых этапах изучения метода ЭБЛТ использовали преимущественно с паллиативной целью для купирования тягостных симптомов болезни [4, 8]. Многие исследователи придерживаются данной позиции до сих пор. Н. N. Macha et al. располагают большим опытом использования ЭБЛТ на аппарате «Микроселектрон-HDR» у неоперабельных больных немелкоклеточным раком легкого [10]. Они проводили 2–3 сеанса ВПЛТ в разовой дозе 7–10 Гр. У 2/3 пациентов удалось достичь стойкого паллиативного эффекта только за счет ЭБЛТ, дополнительные паллиативные противоопухолевые воздействия не потребовались до конца жизни пациентов. Лечение не сопровождалось тяжелыми реакциями и осложнениями.

Р. Н. Kohек проводил сочетанную лучевую терапию и только ЭБЛТ у 79 больных с местно-распространенным раком легкого в основном при поражении крупных бронхов. Улучшение легочной проводимости отмечено у 87% больных, осложнения констатированы у 7% больных после ЭБЛТ (независимо от сочетания с дистанционным компонентом) [9].

В последние годы идеология эндобронхиальной лучевой терапии существенно изменилась – от паллиативного облучения до радикального воздействия, включающего многократные сеансы ЭБЛТ и дистанционного облучения с использованием нетрадиционных вариантов фракционирования дозы в сочетании с лазерной реканализацией и без таковой. Радикальное лучевое лечение с ЭБЛТ предусматривает получение стойкого и длительного эффекта.

Общий план лучевого лечения включает выбор дозы

как от дистанционного, так и от контактного компонентов сочетанного лучевого воздействия. В зависимости от общего плана лечения величина разовой дозы ЭБЛТ составляет 5–10 Гр. Режимы облучения: 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. В зависимости от клинической ситуации дистанционное облучение проводят в различных режимах фракционирования до СОД 40–60 Гр. Интервал между компонентами сочетанного лучевого лечения составляет в среднем 10–20 дней.

Показаниями к ЭБЛТ являются:

- резектабельный центральный рак легкого у функционально неоперабельных больных;
- продолженный рост опухоли и рецидив в бронхах после хирургического, лучевого и комбинированного лечения;
- наличие опухоли по линии резекции бронха после нерадикальной операции;
- первично-множественные опухоли бронхов и трахеи;
- опухоли трахеи с поражением одного или двух главных бронхов;
- «малые» первичные и рецидивные опухоли бронхов.

Противопоказаниями к ЭБЛТ являются:

- заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- выраженная легочная недостаточность вследствие хронических заболеваний легких;
- активная форма туберкулеза легких;
- прорастание опухоли в соседние органы.

Реакции и осложнения

ЭБЛТ больные, как правило, переносят вполне удовлетворительно. Местные лучевые реакции проявляются очаговыми или сливными эпителиитами слизистой оболочки трахеи и бронхов в конце курса облучения. Лучевые реакции не препятствуют проведению лечения и купируются за 10–14 дней.

Однако в мировой практике описаны случаи стеноза, кровотечения с летальным исходом, образование свищей, медиастинита. Частота летальных исходов, обусловленных кровотечением, составляет в среднем 5% при ЭБЛТ низкими и средними дозами и 8% – при назначении высоких доз.

Непосредственные результаты эндобронхиальной лучевой терапии (1–3 внутриполостных облучения) представлены в табл. 2 и 3.

И. А. Мещерякова и соавт. осуществили ЭБЛТ у 43

Табл. 2. Непосредственные результаты паллиативной ЭБЛТ

Авторы	Число больных	Улучшение (%)		
		клиническое	рентгенографическое	бронхоскопическое
D. Allen et al. (1985)	15	100,0	38	–
M. F. Schray et al. (1988)	65	–	–	60
M. P. Mehte et al. (1992)	66	78	78	93
M. Roach et al. (1990)	17	53	17	60
T. C. Lo et al. (1992)	87	59	–	76
P. Locken et al. (1990)	18	83	–	70
J. C. Poradelo et al. (1992)	32	66	21	85
S. S. Susherwala (1992)	14	50	75	–
P. I. Raju et al. (1993)	39	83	82	89

Таблица 3. Непосредственные результаты радикальной ЭБЛТ

Авторы	Улучшение (в %) по данным исследований		
	клинического	рентгенологического	бронхоскопического
D. Nori et al. (1987)	80	88	–
S. Seagren et al. (1985)	94	–	100
H. N. Macha et al. (1987)	74	88	75
M. Gauwitz et al. (1992)	88	83	100
B. Speizer, L. Spratling (1993)	85–99	–	80
P. A. Burt et al. (1990)	50–86	46	88
D. E. Fass et al. (1990)	75	–	–
J. Bedwinek et al. (1991)	76	64	82
J. Miller, T. Phillips (1990)	–	–	80
P. Kohek et al. (1990)	65–77	26	61
R. Staut et al. (1990)	51–86	46	–
M. Mehta et al. (1992)	71–100	85	–
T. Sutedje et al. (1992)	–	–	72

больных, в том числе с поражением двух главных бронхов и трахеи с выраженным стенозом, первично-множественными синхронными и метастатическими опухолями бронхов, рецидивами после ранее проведенного хирургического и лучевого лечения [3]. Всего проведено 173 сеанса ЭБЛТ. При оценке непосредственного эффекта у 36 больных отмечена полная резорбция опухоли, у 7 – частичная. Осложнений с летальным исходом не было. Из 43 больных, в том числе ранее отнесенных к категории некурабельных, 16 пережили 5-летний срок. Авторы полагают, что показания к радикальной ЭБЛТ должны быть существенно расширены.

В целом возможности лучевой терапии рака легкого далеко не исчерпаны. Перспективы дальнейшего улучшения результатов лучевого лечения больных раком легкого заключаются в использовании научных достижений современной радиобиологии, позволяющей вести поиск эффективных способов избирательной защиты нормальных и повышения радиочувствительности опухолевых тканей, расширяя, тем самым, радиотерапевтический интервал. Наряду с этим определенную перспективу имеет применение лучевого лечения в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией или средствами стимуляции иммунных механизмов организма больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А. и др. Внутриволостная лучевая терапия злокачественных опухолей трахеи и бронхов // *Рос. онкол. журн.* – 1996. – № 1. – С. 30–33.
2. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // *Рос. онкол. журн.* – 2000. – № 1 – С. 48–55.
3. Мещерякова И.А. Внутриволостная лучевая терапия в лечении злокачественных опухолей трахеи и бронхов: Автореф. канд. дис. – М., 2000. – 25 с.
4. Alberti W., Bauer P.C., Bush M. et al. The management of recurrent or obstructive lung cancer with the Essen afterloading technique and the Neodymium-YAG laser // *Tumor Diagnost. Ther.* – 1986. – Vol. 7. – P. 22–25.
5. Cox J., Azarnia N., Byhardt R. et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. Possible survival benefit with dose 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83–11 // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1543–1555.
6. Hayakawa K., Mitsuhashi N., Furuta M. et al. High-dose radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer without mediastinal involvement (clinical stage N0, N1) // *Strahlenther. Onkol.* – 1996. – Vol. 172(9). – P. 489–495.
7. Haffty B., Goldberg N., Gerstley J. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1988. – Vol. 15. – P. 69–73.
8. Hilaris B.S. Brachytherapy in Lung Cancer // *Chest.* – 1986. – Vol. 89, 4. – P. 349p.
9. Kohek P.H., Pakish B., Glanzer H. Intraluminal irradiation in the treatment of malignant airway obstruction // *Europ. J. Oncol.* – 1994. – Vol. 20(6). – P. 674–680.
10. Macha H.M., Wahlers B., Reichle C. et al. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: Ten years experience with Iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients // *Lung.* – 1995. – Vol. 173. – P. 271–280.
11. Rosenthal S., Curran W.J., Herbert S. et al. Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone: The significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N1 disease) // *Cancer (Philad.)*. – 1992. – Vol. 70. – P. 2410–2417.
12. Saunders M., Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 19. – P. 1211–1215.
13. Schray M.F., McDougall J.C., Martinez A. et al. Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy // *Chest.* – 1988. – Vol. 93. – P. 264–264.