

Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого: наиболее частые осложнения лечения и методы борьбы с ними

Н. В. Денгина, к.м.н.¹; Т. В. Митин, к.м.н.²; М. В. Черных, к.м.н.³

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск

²Отделение радиационной медицины Орегонского университета здоровья и науки, г. Портленд, США

³Онкорadiологический центр на базе ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница», г. Подольск

Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer: Most Frequent Complications of Treatment and Methods of Dealing with them

N. V. Dengina, T. V. Mitin, M. V. Chernykh

Regional Clinical Cancer Centre, Ulyanovsk, Russia; Oregon Health & Science University, Department of Radiation Medicine, Portland, USA; Oncoradiological Centre of Podolsk City Clinical Hospital, Podolsk, Russia

Резюме

Химиолучевая терапия является краеугольным камнем в лечении больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Тем не менее, по данным официальной статистики, в России подобное лечение проводится крайне редко, несмотря на то, что первичный местнораспространенный рак легкого выявляется у трети больных. Одной из наиболее частых причин, препятствующих более широкому применению метода, считается высокая токсичность химиолучевого лечения больных с опухолями внутригрудных локализаций. В данном обзоре приведены наиболее частые варианты осложнений и методы их профилактики и борьбы с ними.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, осложнения.

Summary

Chemoradiotherapy is the cornerstone in the treatment of patients with locally advanced lung cancer. However, according to official statistics in Russia, such treatment is extremely rare, despite the fact that the primary locally advanced lung cancer is detected in more than 30% of cases. One of the most frequent obstacles for the wider use of chemoradiotherapy is its high toxicity for patients with intrathoracic tumors. This review presents the most common complications and methods for their prevention, treatment and control.

Key words: non-small cell lung cancer, chemoradiotherapy, complications.

Введение

Рак легкого продолжает оставаться на лидирующих позициях по смертности среди всех злокачественных новообразований [1]. На немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) приходится около 85% всех случаев, причем у 40% больных, то есть более чем у трети, процесс диагностируется в III стадии, когда ограничиваться каким-то одним лечебным методом невозможно. Большинству этих пациентов показано проведение химиолучевого лечения, которое в настоящее время считается стандартом, позволяющим улучшить результаты как локального контроля, так и общей выживаемости [2]. Если учесть, что часть больных из другой популяции — с изначально диагностированной IV стадией процесса, а также пациенты с опухолями I–II стадии, не подлежащие радикальной операции по разным причинам, тоже могут получать консервативное лучевое или химиолучевое лечение, ста-

новится ясно, почему поиск наиболее эффективной и безопасной комбинации вот уже несколько десятилетий заботит ученые умы.

Консервативное лечение в первую очередь подразумевает химиолучевое лечение, в последовательной либо одновременной комбинации методов. В отношении эффективности одновременного химиолучевого лечения при НМРЛ современная наука предполагает не только большим количеством рандомизированных исследований по этой проблеме, но и двумя мета-анализами. Первый из них, O'Rourke *et al.* 2010 года из библиотеки Cochrane, основан на сравнительном анализе результатов лечения 2728 больных НМРЛ из 19 рандомизированных исследований [3]. Он показал, что химиолучевое лечение приводит к снижению риска смерти от НМРЛ на 14% по сравнению с одной лучевой терапией. Кроме того, авторы продемонстрировали увели-

чение общей 3-летней выживаемости на 10% по сравнению с последовательным применением химиотерапии и лучевой терапии. Без сомнения, интенсификация лечения не проходит бесследно для большего числа пациентов: число тяжелых эзофагитов, а также анемий и лейкопений регистрировалось значительно чаще при одновременном химиолучевом лечении, а количество фатальных исходов в процессе лечения было в два раза больше (4 против 2% при последовательном применении). Второй мета-анализ Auperine *et al.* 2010 года основан на результатах лечения меньшего количества больных (1295 пациентов из шести рандомизированных исследований), но тем не менее демонстрирует схожие выводы [4]. Одновременное химиолучевое лечение больных НМРЛ дает выигрыш в 5,7% в общей выживаемости за 3 года, преимущества в выживаемости без прогрессирования при увеличении частоты



Н. В. Денгина



Т. В. Митин



М. В. Черных

острых эзофагитов III–IV степени в 4,5 раза. Таким образом, мы имеем данные I уровня доказательности, заключающиеся в следующем: одновременное химиолучевое лечение на основе препаратов платины признано стандартом лечения больных нерезектабельным НМРЛ III стадии, находящихся в удовлетворительном состоянии при минимальной потере веса. При этом ни индукционная, ни консолидирующая химиотерапия при проведении адекватного химиолучевого лечения не дает каких-либо существенных преимуществ, но добавляет токсичности [5–8].

Несмотря на вышесказанное, применение химиолучевого лечения НМРЛ в России крайне ограничено. Согласно официальным статистическим данным за 2017 год [9], из всех больных раком легкого, закончивших радикальное лечение, только 2,9% (!) получали химиолучевую терапию, при том что две трети пациентов изначально на момент диагностики имели III и IV стадии процесса. Для сравнения: по данным ASCO за 2016 год, в мире не менее 35% больных с местнораспространенным и генерализованным НМРЛ получали именно химиолучевое лечение [10]. В России же в основном хирургический метод продолжает пользоваться наибольшей популярностью, изолированно либо в комбинации с другими методами, хотя одновременное химиолучевое лечение в чистом виде не занимает много времени (всего 6 недель, за исключением последовательного варианта), и используемые препараты доступны большинству центров, и схемы не представляют большой сложности для реализации. Причин непопулярности химиолучевого лечения в России можно назвать немало:

это и отсутствие консенсуса между различными специалистами, и отсутствие опыта проведения данного вида терапии, и низкая обеспеченность современной аппаратурой для лучевой терапии и т. д. Но наиболее частой причиной, по мнению многих радиотерапевтов, является осведомленность о токсичности химиолучевой терапии рака легкого и, следовательно, боязнь выраженных осложнений лечения.

Токсичность — один из камней преткновения для более широкого использования химиолучевого лечения при III стадии НМРЛ. В настоящее время рекомендованы следующие схемы химиотерапии для одновременного применения с ионизирующим излучением (табл. 1).

Однозначного мнения о том, какую же схему лекарственного лечения в комбинации с лучевой терапией следует считать оптимальной, не существует. Схема «этопозид и цисплатин» применяется в России наиболее часто ввиду большей доступности препаратов. В Северной Америке и Европе большую популярность приобрела комбинация карбоплатина и паклитаксела, широко практикуемая даже вне стационара на фоне амбулаторной лучевой терапии и, возможно, идентичная по эффективности цисплатинсодержащим схемам. Сравнительных проспективных исследований по данному вопросу нет, а вот три крупных ретроспективных анализа были опубликованы недавно, и выводы, сделанные авторами, практически одинаковы.

Ezer *et al.* сравнили результаты химиолучевого лечения 1878 больных НМРЛ III стадии в возрасте старше 65 лет из SEER регистров; 83% из них получали химиотерапию по схеме «карбоплатин и паклитаксел» и 17% —

«цисплатин и этопозид» [12]. Анализ показал схожие результаты как в отношении общей выживаемости (HR = 0,98; 95% CI: 0,86–1,12), так и опухолеспецифической выживаемости (HR = 0,99; 95% CI: 0,84–1,17), но при этом частота и выраженность гематологической токсичности оказались значительно ниже в группе карбоплатина и паклитаксела. Santana-Davila *et al.* [13] проанализировали данные 1842 больных из регистров VHA (Veterans Health Administration), пролеченных за 10-летний период с 2001 по 2010 год, и подтвердили равноэффективность вышеуказанных схем в плане общей выживаемости. Однако процент осложнений в группе цисплатина был достоверно выше: 47,3% инфекционных осложнений против группы карбоплатина (39,4%; P = 0,0022), почечная недостаточность у 30,5 против 21,2% (P < 0,001), эзофагиты III–IV степени у 18,6 против 14,4% (P = 0,0246). Это потребовало более частой госпитализации для их купирования (2,4 госпитализации против 1,7; P < 0,001) или большего числа амбулаторных посещений с той же целью (17,6 против 12,6; P < 0,001). Наконец, Steuer *et al.* в анализе 2017 года по результатам лечения почти 7 тысяч больных [14] присоединились к основному выводу, сделанному предыдущими группами авторов: при равной эффективности данных схем применение комбинации карбоплатина и паклитаксела сопровождается меньшей токсичностью и, следовательно, более предпочтительно для возрастных пациентов.

Любой режим является потенциально токсичным, способствуя развитию как ранних, так и поздних осложнений; о наиболее грозных из них, а также методах их предотвращения и борьбы с ними необходимо сказать особо.

Лучевой эзофагит

Вероятность развития лучевых осложнений со стороны пищевода очень высока по причине его нахождения в средостении и, следовательно, непосредственной близости органа к облучаемой зоне, а также из-за того, что пищевод выстлан активно пролиферирующими клетками много-

Таблица 1
Режимы химиотерапии НМРЛ в комбинации с лучевой терапией [11]

Этопозид 50 мг/м ² внутривенно в 1–5-й, 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 29-й, 36 дни одновременно с ЛТ
Паклитаксел 50 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин AUC-2 внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни одновременно с ЛТ+ два курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 175–200 мг/м ² внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 внутривенно в 1-й день, интервал 3 недели)
Пеметрексед 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, четыре курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Пеметрексед 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, три курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)

Таблица 2
Основные клинические проявления лучевого эзофагита

	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
RTOG [28]	Небольшая дисфагия, боль при глотании; требуется мягкая диета, поверхностные анестетики или нестероидные противовоспалительные средства	Умеренная дисфагия и боль при глотании; могут потребоваться наркотические анальгетики; диета — пюреобразная или жидкая пища	Выраженная дисфагия и боль при глотании, потеря веса > 15% или дегидратация; может потребоваться установка назогастрального зонда, парентеральное питание	Полная обструкция, изъязвление, перфорация, фистулы	Смерть от эзофагита и его осложнений
CTCAE [29]	Протекает бессимптомно, диагностируется при обследовании; не требует лечения	Нарушение проглатывания и боль; требует местного лечения	Выраженные нарушения глотания и сильная боль; требуется назогастральный зонд, парентеральное питание, госпитализация	Состояние, угрожающее жизни; требуется оперативное вмешательство	Смерть

слоистой плоского эпителия, быстро реагирующего на ионизирующее излучение. Классификация стадий лучевого эзофагита согласно RTOG (Radiation Therapy and Oncology Group) и CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events), версии 4, представлена в табл. 2.

Наиболее частыми симптомами эзофагита являются нарушения глотания и боли в сочетании с проявлениями, схожими с симптомами рефлюкс-эзофагита, то есть боли в эпигастрии и загрудинная изжога. Наличие предшествующего рефлюкс-эзофагита усугубляет симптоматику при облучении. Симптомы острого лучевого эзофагита начинаются на 2–3-й неделе облучения, когда доза начинает превышать 20 Гр, и достигают максимума к концу первого месяца примерно у четверти больных, у трети — к концу второго месяца после начала лучевой терапии, при этом продолжительность его проявлений варьирует.

Химиотерапия усиливает воздействие ионизирующего излучения на эпителий пищевода, в результате частота и выраженность осложнений значительно возрастают. Если средняя частота развития лучевых эзофагитов при проведении одной лучевой терапии составляет 1,5–2,0%, то при одновременном химиолучевом лечении — 14,0–52,0%, по данным разных авторов [15, 16]. Другими предрасполагающими факторами являются: доза излучения; режим фракционирования (гиперфракционированное облучение дважды в сутки обуславливает большую частоту эзофагитов, чем традиционный режим); возраст 70 лет и старше; объ-

ем пищевода, получивший дозу 55 Гр и выше (он не должен превышать 50% при максимально допустимой дозе на пищеводе в 75 Гр).

Лечение лучевого эзофагита полностью симптоматическое.

- Для профилактики больным изначально рекомендуется диета без раздражающих компонентов (кислой, соленой или острой пищи и напитков) с достаточным количеством жидкости в течение суток; также рекомендуется избегать приема алкоголя;
- Местное лечение: при болях в горле рассасывать леденцы с анестетиками 3–4 раза в сутки, можно использовать ксилокаин или лидокаин в виде спрея или вязкого раствора, гастропротекторы (альмагель или маалокс в суспензии внутрь за 10–15 минут до еды), ингибиторы протонной помпы (омепразол) и антациды (сукральфат по 0,5–1,0 г четыре раза в сутки за 30 минут до еды);
- Обезболивающие препараты, начиная с нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен) вплоть до наркотических анальгетиков;
- Внутривенные инфузии физраствора с антигистаминными препаратами (димедрол), спазмолитиками (но-шпа) и стероидными гормонами (60–90 мг преднизолона) позволяют быстро, за 3–5 введений, уменьшить проявления острого эзофагита;
- Прерывания облучения при возникновении острого эзофагита I–II степени, как правило, не требуется и не рекомендуется, так как перерывы в курсе химиолучевого

лечения при раке легкого негативно сказываются на результатах лечения. Можно рассмотреть возможность перерыва при выраженных эзофагитах III–IV степени, но не более чем на 3 дня.

Лучевой пневмонит

Лучевой пневмонит (и его отдаленное последствие — лучевой пневмофиброз) представляет собой грозное последствие лучевой терапии грудной клетки, являясь подострым воспалением альвеол и конечных отделов бронхиол, проявляющимся обычно от 6 недель до 6 месяцев после облучения. При рентгенологическом исследовании воспалительный инфильтрат обычно включает зону, получившую большую дозу излучения, но может распространяться за пределы ее. Инфильтрат чаще всего геометрически повторяет поля облучения, но также может выглядеть размыто. Если лучевой эзофагит крайне редко приводит к гибели пациента, то частота фатальных пневмонитов составляет примерно 2%. Даже применение современных методик облучения (3D-конформной лучевой терапии, интенсивно-модулированной лучевой терапии — IMRT и др.) отнюдь не является гарантией того, что риск пневмонита будет сведен к нулю, поскольку в патогенезе этого осложнения немалую роль играет индивидуальная чувствительность легочной ткани к ионизирующему излучению. Предугадать ее изначально невозможно, а исследования по определению биологических маркеров — предикторов высокого риска лучевых осложнений, в том числе и пневмонита — только

Таблица 3
Клинические проявления острого лучевого пневмонита

	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
RTOG [28]	Небольшой сухой кашель или одышка при нагрузке	Постоянный кашель, требующий приема противокашлевых средств центрального действия; одышка при небольшой нагрузке, но не в покое	Сильный кашель, не отвечающие на противокашлевые препараты, одышка в покое; клинические и радиологические признаки пневмонита; могут потребоваться кислород и стероиды	Выраженная дыхательная недостаточность, требующая постоянного вдыхания кислорода или искусственной вентиляции легких	Смерть
CTCAE [29]	Симптомов нет; выявляется при обследовании; лечения не требует	Появляются симптомы, требующие медикаментозной поддержки; слабо сказывается на обычной активности	Выраженные симптомы, требующие лечения и вдыхания кислорода; препятствует обычной активности	Угрожающая жизни дыхательная недостаточность; требуется срочное вмешательство (интубация, искусственная вентиляция легких)	Смерть

начаты, и первые валидированные данные появятся спустя некоторое время. Клиническая классификация пневмонитов несколько варьирует, по данным различных кооперативных групп (табл. 3), с наибольшими различиями, касающимися II и III степени осложнений.

Основными факторами риска развития острого лучевого пневмонита являются: возраст (старше 65 лет), объем облученного легкого, локализация процесса в нижней доле и сопутствующая химиотерапия [17].

Чем больше объем легкого, получающий дозу 20 Гр (V20), тем выше риск пневмонита (общий риск OR = 1,03 на каждый 1%; $p = 0,008$), поэтому необходимо строго следовать ограничениям по дозе на легком: V20 при химиолучевом лечении не должен превышать 35%, это один из основных путей предотвращения развития пневмонита. Облучение опухолей, располагающихся в нижних отделах легкого, подразумевает несколько большие отступы на клинический и планируемый объемы мишени (CTV и PTV) по причине более выраженной экскурсии легких в этой зоне, что сразу увеличивает облучаемую часть легочной ткани. Если план облучения не соответствует ограничениям по дозе на легком, желательно проводить лечение на задержке дыхания или с применением систем дыхательного контроля.

Добавление химиотерапии увеличивает частоту симптомных пневмонитов в несколько раз: если риск пневмонита только после лучевой терапии составляет 16%, то после химиолучевого лечения он возрастает до 60–63% [18], особенно при приме-

нении комбинации карбоплатина и паклитаксела (HR = 3,33; $p < 0,001$ [19]), несмотря на то что эта схема признана менее токсичной для химиолучевого лечения. Паклитаксел, являясь потенциальным радиосенсибилизатором, нарушая процесс митоза и накапливая клетки в радиочувствительной фазе перехода G2/M, видимо, оказывает подобное действие не только на опухолевые клетки, но и на здоровые клетки эпителия бронхиол.

Вступление в эру иммунотерапии принесло не только явные преимущества в отдаленных результатах, но и дополнительный спектр токсичности. По данным многоцентрового проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования III фазы PACIFIC (Antonia *et al.*, 2017 [20]), у больных нерезектабельным НМКР III стадии, у которых после проведенного химиолучевого лечения зарегистрирована регрессия или стабилизация, и получавших дурвалумаб в течение 12 месяцев, отмечено статистически достоверное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Однако частота пневмонитов различной степени выраженности в группе дурвалумаба была несколько выше, чем в группе плацебо (33,9 против 24,8%), в том числе и пневмонитов III степени и выше (3,4 против 2,6%). Лечение расценено как безопасное, но тем не менее о дополнительном риске развития аутоиммунного пневмонита при проведении иммунотерапии у больных раком легкого помнить необходимо.

При первых признаках пневмонита (появление непродуктивного кашля, одышки) необходимо как можно быстрее диагностировать его радиологически и начать лечение. Основные препараты для лечения пневмонита следующие:

- нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с глюкокортикоидами в виде ингаляторов для лечения умеренно выраженных пневмонитов, например ибупрофен 600–800 мг в сутки, разделенный на 2–3 приема, и беклометазона дипропионат или триамцинолон по два вдоха четыре раза в день. Возможно применение глюкокортикоидов внутривенно в системах в комбинации с антигистаминными препаратами и НПВС; при одышке рекомендуется дышать чистым кислородом;
- лечение лучевого пневмонита пероральными глюкокортикоидами довольно длительное, занимает не менее месяца и подразумевает постепенное сокращение дозы таблетированных гормонов (преднизолон по 5 мг в таблетке) с 50–60 до 5 мг каждые 2 дня до полного ухода с препарата;
- пентоксифиллин, протестированный в ряде исследований в качестве превентивного средства, может быть применен и при развившемся пневмоните в виде внутривенной инфузии;
- роль антибактериальных препаратов при лучевых пневмонитах точно не ясна, считается, что их добавление целесообразно при присоединении оппортунистической инфекции с соответствующим

ющими проявлениями (мокрота, лихорадка); для предотвращения инфекции можно ограничиться приемом бактрима в стандартных дозировках;

- рекомендовано проведение функциональных легочных тестов для определения степени утраты функциональной емкости легкого.

Миелосупрессия

Угнетение костномозгового кроветворения происходит преимущественно из-за токсического воздействия химиопрепаратов, и если лучевая терапия в изолированном варианте способствует развитию миелосупрессии не более чем в 10 % случаев, то одновременное химиолучевое лечение значительно повышает этот риск вплоть до 90 % [21]. Выраженная миелосупрессия III–IV степени чревата инфекционными осложнениями, кровотечениями, что, без сомнения, ухудшает качество жизни пациента и зачастую требует незапланированной госпитализации, перерывов в лечении и пролонгирования курса терапии с риском прогрессирования и ухудшения отдаленных результатов; кроме того, коррекция этого осложнения часто требует назначения дорогостоящих препаратов. При этом первичная профилактика колониестимулирующими факторами не показана при проведении химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии, риск осложнений и смерти [22]. Очень важно идентифицировать пациентов из группы высокого риска развития выраженной миелосупрессии, и, по данным ряда авторов, факторами риска являются ослабленное состояние больного, низкий базовый уровень лейкоцитов, повышенный уровень креатинина до начала лечения и применение схем с карбоплатином в количестве не менее трех [23]. По данным Cheng Y. *et al.* [24], основанным на результатах лечения почти 20 тысяч больных НМРЛ, именно карбоплатин чаще, чем другие химиопрепараты, вызывал развитие анемии (OR = 2,27; 95 % CI: 1,85–2,78; P = 5,04 × 10⁻¹⁵), нейтропении (OR = 2,27; 95 % CI: 1,76–2,92;

P = 2,39 × 10⁻¹⁰) и тромбоцитопении (OR = 2,38; 95 % CI: 1,84–3,08; P = 5,60 × 10⁻¹¹). У больных с высоким риском миелосупрессии крайне важен регулярный контроль показателей крови. Коррекция того или иного вида миелосупрессии проводится в соответствии с общепринятыми стандартами [25].

Другие ранние осложнения химиолучевого лечения

Симптом Лермитта — внезапная кратковременная боль, возникающая при наклоне головы вперед и распространяющаяся сверху вниз по позвоночнику, напоминая удар электрическим током; наблюдается при поражении шейного отдела спинного мозга, например при рассеянном склерозе, а также при облучении верхних отделов грудной клетки и шеи. Возможные варианты симптома Лермитта — покалывание или боль при движениях в шее, распространение неприятных ощущений в обе руки и поясничный отдел позвоночника. Раньше симптом Лермитта довольно часто наблюдался у больных лимфомами после широкопольного мантиевидного облучения, но встречается и сейчас, в том числе и у больных, получивших лучевую терапию по поводу рака легкого. Основными факторами, способствующими развитию подобной симптоматики, являются гипофракционированное облучение (в дозе свыше 2 Гр за фракцию) и превышение дозы на спинном мозге свыше 50 Гр. Именно поэтому принципиально важно при проведении химиолучевого лечения соблюдать ограничение по дозе на спинном мозге 45 Гр и не более.

Кожная токсичность (радиоэпидермит) — одно из наиболее часто встречающихся осложнений. Учитывая максимальные дозы излучения, применяемые для химиолучевого лечения НМРЛ (60 Гр), кожная токсичность, как правило, умеренная (в виде эритемы или сухого радиоэпидермита) и не требующая активного лечения. Однако примерно у 8 % больных встречается выраженная местная реакция со стороны кожи с развитием везикул, мокнутия и эрозирования (влажный радиоэпидермит). Одноре-

менная химиотерапия с этопозидом, пеметрекседом и паклитакселом и сопутствующие кожные заболевания способны повысить риск кожных осложнений [26], но поскольку развитие эпидермита происходит постепенно, регулярный осмотр кожных покровов в области полей облучения позволяет ограничить проявления токсичности. Содержание кожи в чистоте, регулярное орошение теплой водой с нейтральным мылом без ароматизаторов, временный отказ от раздражающих косметических средств, а также применение кремов с декспантенолом позволяет эффективно предотвратить развитие кожной реакции. Купировать эпидермит можно с помощью увлажняющих кремов и при необходимости нанесением гормональных мазей или кремов (с гидрокортизоном, преднизолоном и др.) коротким курсом в течение 10–14 дней.

Слабость или усталость — одна из наиболее частых проблем, сопровождающая большинство больных (более 75 %) в процессе получения лучевой или химиолучевой терапии, а также в случае наличия анемии и инфекционных осложнений; продолжительность подобных проявлений варьирует, но чаще ограничивается периодом лечения (около 1,5 месяца). К сожалению, какого-либо специфического лечения усталости не существует, но коррекция состояний, усугубляющих ее проявления (анемии и т.д.), необходима.

Отсроченные осложнения химиолучевого лечения

Маловероятно, что врач, проводящий химиолучевое лечение больному НМРЛ, в ближайшие месяцы после его окончания диагностирует такие осложнения, как кардиотоксичность, пневмофиброз, стриктуры пищевода или вторичные опухоли грудной клетки; для их развития требуются более солидные сроки. Основной путь предотвращения подобных поздних осложнений — соблюдение ограничений по дозам на критических органах, тогда высока вероятность, что их частота в будущем не превысит 10 %.

Из всех отсроченных осложнений наиболее часто встречаемым и грозным можно считать кардиоток-

сичность. Осложнения со стороны сердца могут быть как непрямыми (связанными с радиоиндуцированным пневмофиброзом, последующей легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью), так и прямыми, возникающими при непосредственном повреждении ионизирующим излучением коронарных артерий, клапанов, перикарда и миокарда. Для их развития требуются годы; риск радиоиндуцированных кардиопатий в 5- и 10-летние сроки после окончания облучения составляет примерно 10 и 30% [27]. Факторы риска для развития осложнений со стороны сердца имеют отношение как к лечению, так и к самому пациенту. К первым принято относить дозу на сердце свыше 30 Гр, гипофракционированное облучение, одновременную химиотерапию (из химиопрепаратов наиболее токсичными в этом плане являются антрациклины, которые для химиолучевого лечения рака легкого не применяются), а ко вторым — более молодой возраст на момент лечения (до 50 лет), промежуток времени с момента окончания лучевой терапии и сопутствующую кардиоваскулярную патологию. Является ли одновременная химиолучевая терапия более весомым фактором риска в сравнении с последовательной терапией, до сих пор не известно. Для минимизации риска кардиотоксичности, связанной с лечением, при проведении химиолучевой терапии необходимо соблюдать ограничения по дозе на сердечной мышце: объем сердца, получающий дозу 40 Гр (V40), не должен превышать 50%, а средняя доза на сердце (medium heart dose) — быть в пределах 35 Гр.

Далеко не всегда возможно соблюдение все ограничения в точности, особенно в случае значительной местной распространенности опухоли. Эффективные радиопротективные методы также пока не разработаны, поэтому проведение качественного химиолучевого лечения и оценка риска развития осложнений — это всегда нелегкий выбор для лечащего врача, всегда

сложная головоломка для медицинского физика, ситуация, требующая знаний и опыта, которые тем не менее позволяют в большинстве случаев найти верное и взвешенное решение.

Список литературы

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
2. Chhargani C, Soria JC, Deutsch E. Controversies and challenges regarding the impact of radiation therapy on survival. *Annals of Oncology* 00: 1–9, 2012
3. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6: CD002140.
4. Aupein A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181–2190.
5. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. 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* 25:1698–1704.
6. Belani CP, 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;23:5883–5891.
7. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755–60.
8. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2012;23:1730–1738
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018.
10. Miller K et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016 Jul;66(4):271–89
11. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли 2018;8(3), спецвыпуск 2.
12. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Aug;112(2):272–8.
13. 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* doi: 10.1200/JCO.2014.56.2587
14. Steyer CE, Behera M. et al. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1120–1129.
15. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, et al: Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191–4198
16. Werner-Wasik M: Treatment-related esophagitis. *Semin Oncol* 2005;32: S60-S66.
17. Palma DA et al. Predicting Radiation Pneumonitis after Chemoradiotherapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 February 1; 85(2): 444–450.
18. Parashar B, Edwards A, et al. Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 Apr;34(2):160–4.
19. Palma et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):444–50.
20. Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919–1929.
21. Yilmaz UM, Erol S, et al. Chemoradiotherapy-Associated Myelosuppression: A Retrospective Analysis of Risk Factors for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17: 49–53
22. Сакаева Д. Д., Орлова П. В., Шабеева М. М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, версия 2018.
23. Kishida Y, HIROSE T, et al. Myelosuppression induced by concurrent chemoradiotherapy as a prognostic factor for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Letters* 2011;2: 949–955.
24. Cheng Y, et al. Carboplatin-induced hematotoxicity among patients with non-small cell lung cancer: Analysis on clinical adverse events and drug-gene interactions. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 19), pp: 32228–32236.
25. Практические рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO, версия 2018 г.
26. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, Socinski MA. Management of Normal Tissue Toxicity Associated With Chemoradiation (Primary Skin, Esophagus, and Lung). *Cancer J*. 2013; 19(3): 231–237.
27. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3991–4008.
28. RTOG/IEORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema URL: <https://www.rtog.org/research-sociates/adverseeventreporting/rtogeorclaterradiationmorbidityscoringschema.aspx>
29. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute URL: <http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>

