

# Собственный опыт химиолучевой терапии у больных локализованным мелкоклеточным раком легкого. Ретроспективная оценка

**А.Е. Кузьминов**, e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**Т.Н. Борисова**, ORCID: 0000-0002-5570-684X, e-mail: tborisova111@gmail.com

**В.В. Бредер**, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

**Е.В. Реутова**, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

**Т.Д. Барболина**, e-mail: katan4ik@list.ru

**К.К. Лактионов**, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

**Введение.** В современных рекомендациях по лечению локализованного мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) предпочтение отдается так называемой «ранней» химиолучевой терапии (ХЛТ), которая имеет ряд ограничений из-за выраженной токсичности. Что касается профилактического облучения головного мозга (ПОГМ), то, несмотря на достоверные данные о необходимости его проведения, ПОГМ не удается провести всем больным в связи с частыми отказами самих пациентов и наличием сопутствующей неврологической патологии. В статье представлен собственный опыт терапии больных локализованным МРЛ с анализом накопленных данных.

**Материалы и методы.** Проведена ретроспективная оценка результатов лечения больных локализованным МРЛ. В анализ включены данные о 63 пациентах. 47 больных получили одновременную ХЛТ, 16 – последовательную. Сначала оценены результаты одновременной ХЛТ. «Раннюю» ХЛТ получили 27 человек, «позднюю» ХЛТ – 20 человек.

**Результаты.** Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе «ранней» ХЛТ составила 9,5 мес. (95% ДИ 4,2–14,9), а в группе «поздней» ХЛТ – 11,8 мес. (6,4–17,1). Различия статистически не достоверно. Медиана общей выживаемости (ОВ) оказалась больше в группе «ранней» ХЛТ, несмотря на то, что ВБП была меньше. Медиана ОВ в группе «ранней» ХЛТ составила 27,9 мес. (95% ДИ 2,1–53,7), а в группе «поздней» – 24,8 мес. (95% ДИ 13,3–36,1). Различия статистически не достоверно. ПОГМ в группе больных с одновременной ХЛТ получили 26 больных (55%). Результаты ОВ показывают крайне важное значение ПОГМ у больных локализованным МРЛ. Медиана ОВ у больных, получивших ПОГМ, составила 45,9 мес. (95% ДИ 21,2–70,5), у больных не получивших ПОГМ, – 21,7 мес. (95% ДИ 14,3–29). Различия статистически достоверно,  $p = 0,01$ . Что касается осложнений, то в группе «ранней» ХЛТ чаще отмечались эзофагиты 2 ст. – 57% в группе «ранней» ХЛТ и 42% в группе «поздней» ХЛТ, эзофагит 3 ст. отмечен у 1 больного в каждой группе, различия не достоверно. Гематологическая токсичность 3–4 ст. отмечена у 5 больных в группе «ранней» ХЛТ и у 2 больных в группе «поздней» ХЛТ, различия также не достоверно. Медиана ОВ в группе больных, получивших последовательную ХЛТ, составила 27,1 мес. (95% ДИ 18,2–37,6), а медиана ОВ в группе больных, получивших одновременную ХЛТ, – 27,9 мес. (95% ДИ 18,9–36,9).

**Выводы.** Полученные данные показывают недостоверное преимущество «ранней» ХЛТ перед «поздней» относительно ОВ. При этом различия в медиане времени до прогрессирования, как местного, так и общего, не было получено. Крайне важным представляется проведение ПОГМ у больных локализованным МРЛ, т.к. выживаемость у оцененной группы больных увеличилась вдвое.

**Ключевые слова:** локализованный мелкоклеточный рак легкого, профилактическое облучение головного мозга, ранняя химиолучевая терапия, поздняя химиолучевая терапия, одновременная химиолучевая терапия, последовательная химиолучевая терапия

**Для цитирования:** Кузьминов А.Е., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Реутова Е.В., Барболина Т.Д., Лактионов К.К. Собственный опыт химиолучевой терапии у больных локализованным мелкоклеточным раком легкого. Ретроспективная оценка. *Медицинский совет*. 2020;(9):190–195. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-190-195.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Firsthand experience of chemoradiotherapy in patients with localized small cell lung cancer. Retrospective assessment

**Aleksandr E. Kuzminov**, e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**Tatiana N. Borisova**, ORCID: 0000-0002-5570-684X, e-mail: tborisova111@gmail.com

**Valeriy V. Breder**, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

**Elena V. Reutova**, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

**Tatyana D. Barbolina**, e-mail: katan4ik@list.ru

**Konstantin K. Laktionov**, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

## Abstract

**Introduction.** In modern recommendations for the treatment of localized small cell lung cancer (SCLC), preference is given to so-called «early» chemoradiotherapy (CRT), which has a number of limitations due to its pronounced toxicity. With regard to prophylactic brain irradiation (PBI), although there is reliable evidence that it is necessary, PBI cannot be performed on all patients due to the frequent refusals of the patients themselves and the accompanying neurological pathology. The article presents own experience of therapy of patients with localized SCLC with the analysis of accumulated data.

**Materials and methods.** Retrospective assessment of treatment results of patients with localized SCLC was carried out. The analysis included data on 63 patients. 47 patients received simultaneous CRT and 16 patients received consecutive CRT. The results of simultaneous CRT were evaluated first. 27 patients received «early» CRT, while 20 patients received «late» CRT.

**Results.** The PFS median for the group of early CRT was 9.5 months (95% CI 4.2–14.9) and for the group of «late» CRT it was 11.8 months (6.4–17.1). The difference is statistically unreliable. The median of total survival rate was higher in the group of «early» CRT, despite the fact that PFS was lower. The OS median in the group of «early» CRT was 27.9 months (95% CI 2.1–53.7), and in the group of «late» – 24.8 months (95% CI 13.3–36.1). The difference is statistically unreliable. Prophylactic brain irradiation (PBI) in the group of patients with simultaneous CRT was received by 26 patients (55%). The results of overall survival show the crucial importance of PBI in patients with localized SCLC. The OS median in patients who received PBI was 45.9 months (95% CI 21.2–70.5), in patients who did not receive PBI – 21.7 months (95% CI 14.3–29). The difference is statistically significant,  $p = 0.01$ . As for complications, 2nd degree esophagitis was recorded more frequently in the group of early CRT – 57% in the group of early CRT and 42% in the group of late CRT, 3rd degree esophagitis was recorded in 1 patient in each group, the difference is not significant. Grade 3–4 hematological toxicity was observed in 5 patients in the group of early CRT and 2 patients in the group of late CRT, the difference is also unreliable. The OS median in the group of patients who received consecutive CRT was 27.1 months (95% CI 18.2–37.6), and the OS median in the group of patients who received simultaneous CRT was 27.9 months (95% CI 18.9–36.9).

**Conclusions.** The obtained data show an unreliable advantage of the «early» CRT over the «late» CRT in terms of overall survival. However, no differences in median time before progression of both local and general ones were obtained. It is extremely important to perform PBI in patients with localized SCLC, as the survival rate in the assessed group of patients doubled.

**Keywords:** localized small cell lung cancer, prophylactic brain irradiation, early chemoradiotherapy, late chemoradiotherapy, simultaneous chemoradiotherapy, consecutive chemoradiotherapy

**For citation:** Kuzminov A.E., Borisova T.N., Breder V.V., Reutova E.V., Barbolina T.D., Laktionov K.K. Firsthand experience of chemoradiotherapy in patients with localized small cell lung cancer. Retrospective assessment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):190–195. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-190-195.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

При первичном обращении 30% больных мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) имеют локализованную форму болезни, т. е. стадию по системе TNM I–IIIБ. При этом опухолевый процесс не должен выходить за пределы одного радиационного поля, т. е. истинно локализованным может считаться опухолевый процесс, не выходящий за пределы одного гемоторакса. Таким образом, МРЛ с метастазами в контрлатеральные надключичные лимфоузлы и лимфоузлы корня контрлатерального легкого не может считаться локализованным. Медиана продолжительности жизни больных локализованным МРЛ невелика и составляет 16–24 мес., а 5-летняя выживаемость – лишь 15–25%. Стандартом лечения при неоперабельном локализованном МРЛ является химиолучевая терапия (ХЛТ) с использованием эпопозида и цисплатина или карбоплатина. В нескольких метаанализах было показано, что ХЛТ эффективнее лучевой терапии (ЛТ) [1, 2], и результаты становятся еще лучше, если ХЛТ проводить одновременно, а не последовательно [3, 4]. Больше данных свидетельствует о преимуществе «ранней» ХЛТ перед «поздней», когда ЛТ начинается одновременно с 1 или 2 курсом ХТ, – эти данные основаны на нескольких рандомизированных исследованиях [3, 5–7]. Интерпретация данных этих исследований затруднена, т. к. в них используются различные определения «ранней» и «поздней» лучевой терапии, различные режимы ХТ и ЛТ. Большинство исследований, показавших преимущество «ранней» перед

«поздней» ХЛТ, использовали режим гиперфракционирования и платиносодержащие схемы ХТ. Крайне важным для реализации преимущества ранней ХЛТ является сохранение дозоинтенсивности ХТ, т. е. все запланированные курсы ХТ должны быть проведены [8, 9]. Важным прогностическим фактором является время от начала любого лечения до завершения ЛТ: увеличение этого периода коррелирует со снижением общей выживаемости (ОВ) на 1,9% каждую следующую неделю [6, 10].

«Ранняя» ХЛТ не подходит всем пациентам. У больных с большим объемом опухоли и плохим общим состоянием при «ранней» ХЛТ повышается риск как острой, так и отсроченной токсичности. Массивные опухоли требуют большого объема облучения, что повышает частоту и выраженность пневмонитов и эзофагитов. Поэтому в таком случае требуется проведение индукционной терапии для сокращения опухоли до приемлемых для облучения размеров. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что облучение фактического объема опухоли после проведенной индукционной ХТ, а не исходного, не влияет на частоту местных рецидивов [8, 11, 12].

В 1999 г. Turrisi et al. представили данные об увеличении 5-летней выживаемости на 10% у больных, получавших «раннюю» ХЛТ (ДЛТ начиналась с первым курсом ХТ) в режиме гиперфракционирования – 1,5 Гр 2 р/сут, 30 фракций (СОД 45 Гр), в сравнении со стандартным режимом ХЛТ – 1,8 Гр 1 р/сут, 25 фракций (СОД 45 Гр) [13]. С тех пор суммарная доза стандартного режима ХЛТ воз-

росла до 60–66 Гр, а проведенное в 2016 г. исследование CONVERT по сравнению ХЛТ в режиме гиперфракционирования с СОД 45 Гр и стандартного режима ХЛТ с СОД 66 Гр не подтвердило преимущества ХЛТ в режиме гиперфракционирования, при этом токсичность режимов достоверно не отличалась [14]. Таким образом, оба режима ХЛТ на сегодняшний день могут применяться, и решение о применении того или иного метода может быть принято, исходя из предпочтений больного и возможности онкологического центра организовать облучение 2 р/сут.

Как известно, при локализованном МРЛ применяется профилактическое облучение головного мозга (ПОГМ). Обусловлено это очень высокой частотой метастатического поражения головного мозга, которая превышает 50% к 2 годам наблюдения [15]. При ПОГМ у больных локализованным МРЛ, достигших полного или частичного эффекта после ХЛТ, частота метастатического поражения головного мозга после 3 лет наблюдения снижается с 59 до 33%, что сопровождается достоверным увеличением 3-летней выживаемости с 15% до 21% [16–18].

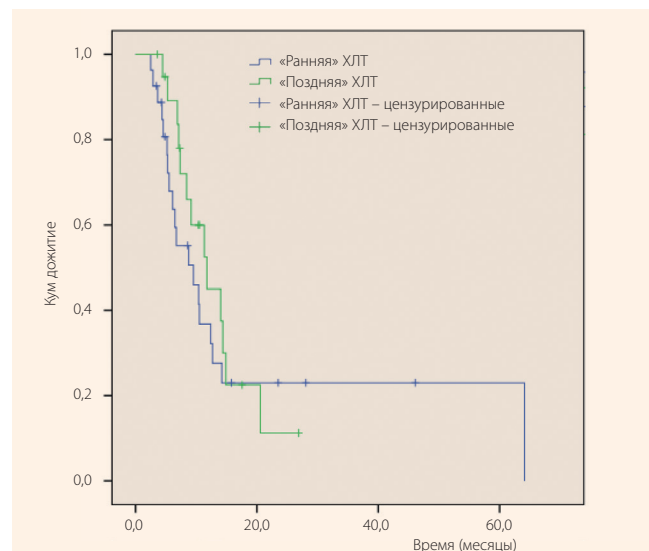
Побочные эффекты ПОГМ в виде нейрокогнитивных нарушений развиваются у 30–60% больных [17, 19–21]. Поэтому у больных с нарушением функции центральной нервной системы к назначению ПОГМ следует подходить осторожно. Стандартная суммарная очаговая доза при ПОГМ составляет 25 Гр за 10 фракций. Увеличение суммарной очаговой дозы не улучшает отдаленные результаты, но увеличивает смертность [21] и нейротоксичность [17].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье мы представляем собственные результаты лечения больных локализованным МРЛ, которые отражают спорные на сегодняшний день моменты терапии.

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в группах «ранней» и «поздней» ХЛТ

● **Figure 1.** Survival rate without progression in “early” and “late” CRT groups



Проведена ретроспективная оценка результатов лечения больных локализованным МРЛ. В анализ включены данные о 63 пациентах. 47 больных получили одновременно ХЛТ, 16 – последовательную.

Средний возраст больных составил 57 лет (39–73). Периферический рак не характерен для МРЛ и был диагностирован всего у 7 (11%) больных, у 56 (89%) – центральный. Основную массу больных составили мужчины – 57 (90%), женщин было всего 6 (10%). В комбинации с ЛТ 24 пациента получили ХТ: этопозид + цисплатин, 13 пациентов – этопозид + карбоплатин, 17 пациентов – иринотекан + цисплатин, 5 пациентов – иринотекан + карбоплатин, оставшиеся 5 пациентов получали ХТ (паклитаксел + производное платины, CAV и гемцитабин + цисплатин). Таким образом, 37 больных (59%) получили этопозид + производное платины, 23 больных (37%) – иринотекан + производное платины. Среднее количество курсов ХТ до начала ЛТ составило 3 (1–9), а среднее количество курсов ХТ за весь этап лечения – 5 (1–10). Среднее значение суммарной очаговой дозы ДЛТ составило 42 Гр (25–62).

Сначала оценены результаты одновременной ХЛТ. «Раннюю» ХЛТ получили 27 человек, а «позднюю» ХЛТ – 20 человек.

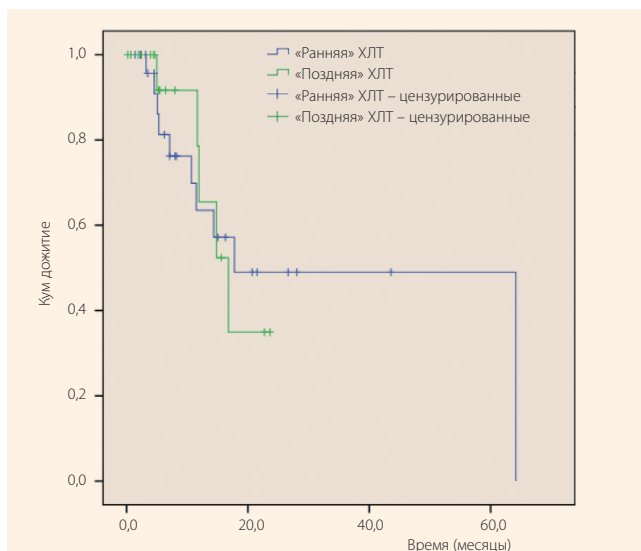
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана ВБП в группе «ранней» ХЛТ составила 9,5 мес. (95% ДИ 4,2–14,9), а в группе «поздней» ХЛТ – 11,8 мес. (6,4–17,1). Различие статистически не достоверно (рис. 1).

Была оценена ВБП в отношении местного рецидива. Медиана ВБП (местный рецидив) в группе «ранней» ХЛТ составила 17,8 мес. (95% ДИ 0–39,4), «поздней» ХЛТ – 16,8 мес. (95% ДИ 11–22,6). Различие статистически не достоверно (рис. 2).

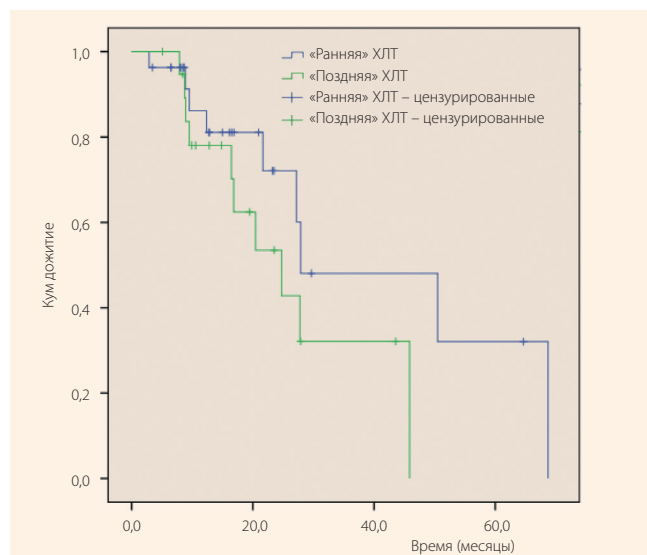
● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования (местный рецидив) в группах «ранней» и «поздней» ХЛТ

● **Figure 2.** Survival rate without progression (local recurrence) in early and late CRT groups



● **Рисунок 3.** Общая выживаемость в группах «ранней» и «поздней» ХЛТ

● **Figure 3.** Total survival rate in early and late CRT groups



Медиана ОВ оказалась больше в группе «ранней» ХЛТ, несмотря на то, что ВБП была меньше. Медиана ОВ в группе «ранней» ХЛТ составила 27,9 мес. (95% ДИ 2,1–53,7), а в группе «поздней» – 24,8 мес. (95% ДИ 13,3–36,1). Различие статистически не достоверно (рис. 3).

ПОГМ в группе больных с одновременной ХЛТ получили 26 больных (55%). Результаты ОВ показывают крайне важное значение ПОГМ у больных локализованным МРЛ. Медиана ОВ у больных, получивших ПОГМ, составила 45,9 мес. (95% ДИ 21,2–70,5), у больных, не получивших ПОГМ, – 21,7 мес. (95% ДИ 14,3–29). Различие статистически достоверно,  $p = 0,01$  (рис. 4).

Что касается осложнений, то в группе «ранней» ХЛТ чаще отмечались эзофагиты 2 ст. – 57% в группе «ранней» ХЛТ и 42% в группе «поздней» ХЛТ, эзофагит 3 ст. отмечен у 1 больного в каждой группе. Но различие в частоте эзофагитов 2 ст. не достоверно. Гематологическая токсичность 3–4 ст. отмечена у 5 больных в группе «ранней» ХЛТ и у 2 больных в группе «поздней» ХЛТ, различие также не достоверно.

Медиана ОВ в группе больных, получивших последовательную ХЛТ, составила 27,1 мес. (95% ДИ 18,2–37,6), а медиана ОВ в группе больных, получивших одновременную ХЛТ, – 27,9 мес. (95% ДИ 18,9–36,9).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Объем статистической выборки невелик, тем не менее, несмотря на отсутствие статистической достоверности, прослеживается тенденция к преимуществу «ранней» ХЛТ перед «поздней». В то же время последовательная ХЛТ также показывает хорошие результаты. Однако прямое сравнение последовательной и одновременной ХЛТ на ретроспективном материале не совсем корректно, т. к. группа последовательной ДЛТ исключает больных с рефрактерным течением болезни, т. е. с прогрессированием

на фоне ХТ, и таким образом является отобранной группой больных. Процент больных с рефрактерным течением не так высок (около 15%), тем не менее проведение одновременной ХЛТ позволит повысить эффективность лечения у этих больных, т. к. прогрессирование болезни до начала ЛТ значительно ухудшает прогноз. Последовательная ХЛТ остается хорошей опцией для пожилых и ослабленных больных и больных с плохой переносимостью ХТ.

«Ранняя» ХЛТ возможна только в случае небольшого объема опухолевых масс, когда возможно провести адекватное 3D-планирование, также общее состояние больного должно быть удовлетворительным (ECOG 0–1). В нашей группе больных из 63 человек лишь 27 человек получили «раннюю» ХЛТ, что составило 43%. То есть менее половины больных удовлетворяют критериям для проведения «ранней» ХЛТ. Нельзя также забывать и об административных проблемах относительно своевременной организации «ранней» ХЛТ. В условиях большого потока больных в онкологических центрах своевременно провести «раннюю» ХЛТ иногда бывает затруднительно.

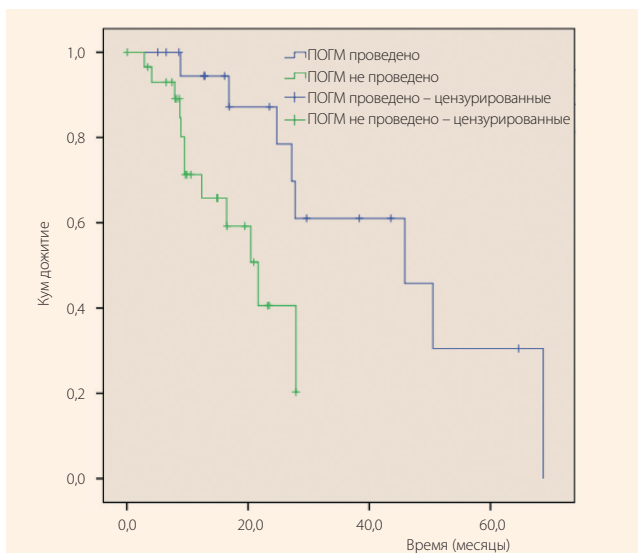
Статистически достоверных различий в отношении ВБП не было получено. Возможно, это связано с достаточно разнородными значениями суммарной очаговой дозы, которая колебалась от 25 до 62 Гр.

Что касается переносимости, то при «ранней» ХЛТ действительно возрастает частота эзофагитов 2 ст., но современное 3D-планирование ЛТ позволяет избежать эзофагитов 3 и 4 ст., что ранее встречалось гораздо чаще. К сожалению, нет возможности уменьшить частоту гематологической токсичности при «ранней» ХЛТ, т. к. гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) с профилактической целью противопоказан при одновременной ХЛТ.

Полученные данные по выживаемости больных в зависимости от проведения ПОГМ превосходят по значи-

● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в группе больных с одновременной ХЛТ в зависимости от проведения ПОГМ

● **Figure 4.** Total survival rate in the group of patients with simultaneous CRT as a function of PBI implementation



мости данные литературы. Так, увеличение выживаемости, по данным литературы, при проведении ПОГМ составляет около 35%, а по полученным у нас данным – около 50%, что подчеркивает крайнюю важность проведения ПОГМ у больных локализованным МРЛ. Ограничением к проведению ПОГМ является наличие неврологических отклонений (вследствие перенесенного инсульта или травмы головного мозга, клинически значимого атеросклероза сосудов головного мозга и др.), также нередки и отказы больных.

## ВЫВОДЫ

Полученные при ретроспективной оценке данные указывают на недостоверное преимущество «ранней» ХЛТ перед «поздней» относительно ОВ. Вероятно, досто-

верность не была достигнута из-за недостаточного количества больных в статистической выборке. При этом различия в медиане ВБП как локального, так и общего, не было получено. При «ранней» ХЛТ статистически недостоверно возрастает частота эзофагитов 2 ст. и гематологической токсичности 3–4 ст. Современное 3D-планирование позволяет избежать эзофагитов 3–4 ст. Крайне важным представляется проведение ПОГМ у больных локализованным МРЛ, т. к. медиана выживаемости у оцененной группы больных увеличилась вдвое. Последовательная ХЛТ остается хорошей опцией для пожилых и ослабленных больных и больных с плохой переносимостью ХТ.



Поступила / Received 20.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020

Принята в печать / Accepted 19.06.2020

## Список литературы / References

1. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):890–895. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.890.
2. Pignon JP, Arriagada R, Ihde D.C., Johnson D.H., Perry M.C., Souhami R.L. et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1618–1624. doi: 10.1056/NEJM199212033272302.
3. Fried D.B., Morris D.E., Poole C., Rosenman J.G., Halle J.S., Detterbeck F.C. et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4837–4845. doi: 10.1200/JCO.2004.01.178.
4. Stinchcombe T.E., Gore E.M. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist*. 2010;15(2):187–195. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0298.
5. Murray N., Coy P., Pater J.L., Hodson I., Arnold A., Zee B.C. et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1993;11(2):336–344. doi: 10.1200/JCO.1993.11.2.336.
6. Pijls-Johannesma M., De Ruyscher D., Vansteenkiste J., Kester A., Rutten I., Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(5):461–473. doi: 10.1016/j.ctrv.2007.03.002.
7. Spiro S.G., James L.E., Rudd R.M., Trask C.W., Tobias J.S., Snee M. et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3823–3830. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3181.
8. Schild S.E., Bonner J.A., Shanahan T.G., Brooks B.J., Marks R.S., Geyer S.M. et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(4):943–951. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.01.055.
9. De Ruyscher D., Lueza B., Le Pechoux C., Johnson D.H., O'Brien M., Murray N. et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1818–1828. doi: 10.1093/annonc/mdw263.
10. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L. et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1057–1063. doi: 10.1200/JCO.2005.02.9793.
11. Bonner J.A., Sloan J.A., Shanahan T.G., Brooks B.J., Marks R.S., Krook J.E. et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2681–2681. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2681.
12. Kies M.S., Mira J.G., Crowley J.J., Chen T.T., Pazdur R., Groza P.N. et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1987;5(4):592–600. doi: 10.1200/JCO.1987.5.4.592.
13. Turrisi A.T., Kim K., Blum R., Sause W.T., Livingston R.B., Komaki R. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265–271. doi: 10.1056/NEJM199901283400403.
14. Faivre-Finn C., Snee M., Ashcroft L., Ashcroft L., Appel W., Barlesi F. et al. Concurrent Once-Daily Versus Twice-Daily Chemoradiotherapy in Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer (CONVERT): An Open-Label, Phase 3, Randomised, Superiority Trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1116–1125. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30318-2.
15. Arriagada R., Le Chevalier T., Borie F., Riviere A., Chomy P., Monnet I. et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(3):183–190. doi: 10.1093/jnci/87.3.183.
16. Aupérin A., Arriagada R., Pignon J.P., Le Pechoux C., Gregor A., Stephens R.J. et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476–484. doi: 10.1056/NEJM199908123410703.
17. Wolfson A.H., Bae K., Komaki R., Meyers C., Movsas B., Le Pechoux C. et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):77–84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.013.
18. Zhang W., Jiang W., Luan L., Wang L., Zheng X., Wang G. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14:793. doi: 10.1186/1471-2407-14-793.
19. Sun A., Bae K., Gore E.M., Movsas B., Wong S.J., Meyers C.A., Bonner J.A. et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol*. 2010;29(3):279–286. doi: 10.1200/JCO.2010.29.6053.
20. Gondi V., Paulus R., Bruner D.W., Meyers C.A., Gore E.M., Wolfson A. et al. Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(4):656–664. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.033.
21. Le Pechoux C., Dunant A., Senan S., Wolfson A., Quoix E., Faivre-Finn C. et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):467–474. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70101-9.

**Информация об авторах:**

**Кузьминов Александр Евгеньевич**, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**Борисова Татьяна Николаевна**, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

**Бредер Валерий Владимирович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; РИНЦ: SPIN: 9846-4360; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Реутова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Барболина Татьяна Дмитриевна**, врач-онколог, отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: katan4ik@list.ru

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Information about the authors:**

**Aleksandr E. Kuzminov**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**Tatiana N. Borisova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

**Valeriy V. Breder**, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Elena V. Reutova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Tatyana D. Barbolina**, oncologist, the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: katan4ik@list.ru

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru