

*О.Ю. Анিকেева, К.С. Тевс, О.А. Пашиковская, Е.А. Самойлова*

## СРАВНЕНИЕ РЕЖИМОВ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск

*Проведено сравнение 2-летних результатов стереотаксического лучевого лечения 117 пожилых пациентов с начальными стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) с противопоказаниями к хирургическому вмешательству, а именно с тяжелой конкурирующей сердечно-сосудистой патологией. Проведен анализ трех методик лечения: 3D-конформного лучевого лечения на свободном дыхании — 39 пациентов (1-я группа); 3D-лучевую терапию с динамическим фракционированием при использовании активного контроля за дыханием — 42 пациента (2-я группа); стереотаксической высокодозной гипофракционной лучевой терапии — 36 больных (3-я группа). Частота локального контроля была наиболее высокой в 3-й группе — 85%. Полученная в данном исследовании общая 2-летняя выживаемость в 1, 2 и 3-й группах составила 41, 56 и 66% соответственно. Выявлено, что проведение высокодозного гипофракционированного облучения дает результаты 2-летней выживаемости, сопоставимые с хирургическим вмешательством.*

*Таким образом, стереотаксическая дистанционная конформная лучевая терапия НМКРЛ I и II стадии с активным контролем за дыханием показала более высокую эффективность без увеличения токсической нагрузки на средостение у скомпрометированных тяжелой конкурирующей сердечно-сосудистой патологией больных. Также отмечаются лучшие отдаленные результаты лечения в группе стереотаксической высокодозной гипофракционной лучевой терапии.*

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого; стереотаксическая конформная лучевая терапия; система активного контроля дыхания; ABC; кардиоваскулярная сопутствующая патология.

### COMPARISON OF STEREOTACTIC TECHNIQUES OF IRRADIATION IN AGED PATIENTS WITH EARLY STAGES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*O. Yu. Anikeeva, K.S. Tevs, O.A. Pashkovskaya, E.A. Samoylova*

Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, 630055, Novosibirsk, Russian Federation

*The results of 2 years survival after stereotactic radiation therapy for 117 patients with early-stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients with the age-related contraindications to surgery (with heavy cardiovascular diseases) were analyzed. We compare three treatment methods: 3D conformal radiotherapy in the free breathing — 39 patients (group 1); 3D dynamic conformal radiotherapy with active breath control — 42 patients (group 2), and high-hypofractionated stereotactic radiation therapy — 36 patients (3 group). Local control rate was highest in the group 3 — 85%. Two year survival rate in groups 1, 2 and 3 reached 41%, 56% and 66%, respectively. It was revealed that the results of high-dose hypofractionated radiation therapy for 2-year survival rates are comparable with surgery.*

*Thus, the distant stereotactic conformal radiation therapy of NSCLC stages 1 and 2 with active breath control showed a higher efficiency without increasing the toxicity on the mediastinum, which has compromised heavy competing cardiovascular diseases. Also, the best long-term results of treatment were registered in a group of high-dose hypofractionated stereotactic radiotherapy.*

**Key words:** non-small cell lung cancer; stereotactic conformal radiation therapy; system of breathing control; ABC; cardiovascular disease.

Выбор оптимального лечения пациентов больных раком легкого начальной стадии с тяжелой сопутствующей патологией остается сложной задачей [1, 2]. Хирургическое лечение считается золотым стандартом у пациентов с сохраненным функциональным статусом, но наличие конкурирующей патологии и выраженных нарушений функции легких сопряжено с высоким риском тяжелых послеоперационных осложнений и летальностью, особенно у пациентов старших возрастных групп с характерным для них синдромом полиморбидности [3]. Радикальная лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) является важным терапевтическим методом у пациентов при

местно-распространенном или при нерезектабельном процессе [1, 2].

Стандартные методики облучения показали низкую эффективность в достижении локального контроля и выживаемости, 5-летняя выживаемость составляет менее 21%. Однако с развитием методов стереотаксической лучевой терапии отмечается увеличение продолжительности жизни пациентов, особенно в группе с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Лечение начальных стадий рака легкого у этой группы увеличивает безрецидивную и общую выживаемость [1, 2, 4—7].

По данным Британского герiatricкого общества, в 2008 г. сочетание НМКРЛ с кардиоваскулярной патологией встречается у 14,7% пациентов до 70 лет и возрастает до 31,7% после 70 лет [8]. Смертность от конкурирующей (коморбидной) патологии, не связанная со злокачественным процессом легкого, дает различное процентное соотношение летальности при сравнении

Для корреспонденции: Анিকেева Ольга Юрьевна — канд. мед. наук, зав. отделением радиотерапии; 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, e-mail: sibradiolog@list.ru

Таблица 1

## Характеристика 117 пациентов

| Характеристика                           | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|------------|------------|------------|
| Мужчины, %                               | 82         | 90         | 72         |
| Женщин, %                                | 18         | 10         | 28         |
| Медиана возраста, годы                   | 68,7 ± 3,6 | 66 ± 4,2   | 68,2 ± 7,2 |
| Общесоматический статус ECOG WHO:        |            |            |            |
| 1-й, %                                   | 35         | 48         | 31         |
| 2-й, %                                   | 48         | 51         | 52         |
| 3-й, %                                   | 17         | 1          | 16         |
| Коморбидность, %                         | 97         | 98         | 98         |
| Курение, %:                              |            |            |            |
| никогда не курили                        | 8          | 12         | 15         |
| курение в анамнезе                       | 65         | 66         | 70         |
| курение постоянно                        | 27         | 22         | 25         |
| Стадия заболевания НМКРЛ:                |            |            |            |
| I  | 7          | 9          | 6          |
| II                                       | 32         | 33         | 30         |
| Морфологические варианты НМКРЛ, абс (%): |            |            |            |
| плоскоклеточный рак                      | 20 (52)    | 18 (42,8)  | 15 (41,6)  |
| аденокарцинома                           | 19 (48)    | 24 (57,2)  | 21 (58,4)  |
| Локализации опухоли, абс (%):            |            |            |            |
| периферические локализации               | 19 (48)    | 23 (48)    | 28 (90)    |
| центральные локализации                  | 21 (52)    | 19 (52)    | 8 (10)     |
| Средний размер, мм                       | 43,5 ± 9   | 55 ± 2,5   | 33 ± 9     |
| Технология облучения:                    |            |            |            |
| VMAT/IMRT, %                             | 72/28      | 90/10      | 100/0      |

Примечание. VMAT (volumetric modulated arc therapy) — ротационное объемно-модулированное облучение, IMRT (intensity-modulated radiation therapy) — лучевая терапия с модулированной интенсивностью.

хирургического и лучевого лечения, отражая различия в популяции пациентов [9].

Стабилизация процесса — это ожидаемый результат лечения, поэтому при совершенствовании методик лучевой терапии улучшаются и отдаленные результаты. Это может быть достигнуто эскалацией дозы [1, 2, 10—12], совместным использованием химиотерапии [4, 5, 13, 14], за счет увеличения суммарной дозы облучения, а также высокодозного гипофракционирования [15]. В настоящее время в мировой литературе сведения относительно методологии стереотаксической лучевой терапии при НМКРЛ носят разрозненный характер. До сих пор не разработаны протоколы лучевой терапии, оптимальные у больных раком легкого I—II стадии. Также не достаточно полно изучены ближайшие и отдаленные результаты стереотаксического лучевого лечения, что определило цель и задачи исследования этой работы.

Цель исследования — сравнить 2-летние результаты использования различных методик лучевого лечения: стереотаксической радиохимиотерапии и стереотаксической лучевой терапии у больных раком легкого I—II стадии

Таблица 2

## Алгоритм выбора методики облучения начальных стадий неоперабельного рака легкого

| Параметр                                | 3D-конформная  | Стереотаксическая конформная  |
|---|--|---|
| V опухоли, см <sup>3</sup>              | ≥ 160  | ≤ 160   |
| Диаметр опухоли                         | Любой  | ≤ 5 см  |
| Визуализация, границы облучения         | Опухоль может не иметь четких границ CTV/PTV (собственный объем опухоли + клинический)   | Опухоль имеет четкие границы GTV/CTV/PTV (GTV = CTV)  |
| Отступы                                 | Сантиметры   | Миллиметры  |
| Точность при лечении                    | Высокая  | Высокая   |
| Локализации: центральные периферические | Не имеет значения  | Предпочтительно периферические формы  |
| Критические структуры:                  |  |   |
| пищевод                                 | Средняя доза < 34 Гр   | 12 Гр (1 фракция), 17 Гр (3 фракции) на объем < 5 см <sup>3</sup>   |
| сердце                                  | Средняя доза < 26 Гр   | 16 Гр (1 фракция), 22 Гр (3 фракции) на объем < 15 см <sup>3</sup>  |
| спинной мозг                            | Максимальная доза в точке 50 Гр  | 10 Гр (1 фракция), 18 Гр (3 фракции) на объем < 0,35 см <sup>3</sup>  |
| Коморбидный фон                         | Стабильные пациенты после хирургической коррекции по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, не требующие в ближайшие 6 мес кардиохирургического лечения | Требование быстрой кардиохирургической коррекции при нестабильном течении или декомпенсации в ближайшие 6 мес |
| Время лечения                           | 5—6 нед  | 3—5 фракций   |

с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией для оптимизации лучевого лечения данной категории больных.

## Материал и методы

В данное исследование включено 117 пациентов (84 мужчины и 32 женщины в возрасте 62—82 лет (медиана возраста 72 года)). В рамках данного исследования пациентам проводилась стереотаксическая конформная дистанционная лучевая терапия по поводу первичного НМКРЛ I и II стадии. Опухоль была признана нерезектабельной, или пациенты имели тяжелую конкурирующую сердечно-сосудистую или ангионеврологическую патологию. Работа выполнена в центре онкологии и радиохимиотерапии ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина. Распределение больных и характеристики первичного очага представлены в табл. 1.

Группа пациентов, лечившихся на свободном дыхании, была сформирована из-за невозможности у части больных герметичной фиксации дыхательной трубки системы ABC (Active breathing control) — например, в связи с отсутствием зубов, наличия съемных протезов, при недостаточной дыхательной функции легких (низ-

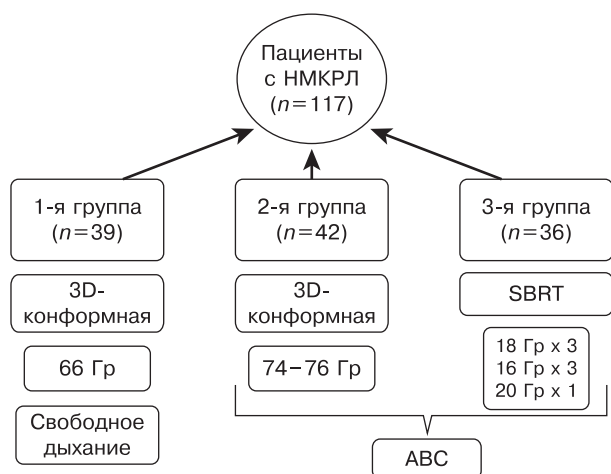


Рис. 1. Схема лучевой терапии.

кий показатель жизненной емкости легкого — ЖЕЛ) или быстрой утомляемости пациента.

Для всех пациентов, включенных в исследование, в анамнезе имеются данные о терапевтическом или хирургическом лечении по поводу кардиологической патологии. Во время проведения лучевой терапии пациенты в дополнительной хирургической коррекции не нуждались, но по функциональному статусу и возрасту были не толерантны для торакальных операций по поводу рака легкого. 6% пациентов категорически отказались от проведения хирургического вмешательства.

Алгоритм выбора методики облучения начальных стадий неоперабельного рака легкого представлен в табл. 2.

Все пациенты ( $n = 117$ ) были разделены на 3 группы: 1-я группа ( $n = 39$ ) — получали стереотаксическую конформную лучевую терапию на свободном дыхании в РОД 2—3 Гр, эквивалентная СОД 66—68 Гр.

2-я группа ( $n = 42$ ) — получали стереотаксическую конформную лучевую терапию, РОД 2—4 Гр, СОД 74—76 Гр, с использованием системы контроля за дыханием.

3-я группа ( $n = 36$ ) получали стереотаксическую конформную высокодозную гипофракционную лучевую терапию, РОД 16—20 Гр, поглощенная СОД 48—60 Гр, с использованием системы контроля за дыханием.

Разница в предписанной дозе для 1-й и 2-й групп связана с ограничениями толерантностей здоровых тканей, так как в случае свободного дыхания отступы РТВ больше, чем при использовании системы контроля за дыханием (рис. 1).

#### Критерии включения в исследование:

- возраст старше 60 лет;
- индекс Карновского не ниже 70%;
- наличие гистологически верифицированного процесса (первичный рак легкого);
- отсутствие клинически значимой дыхательной недостаточности, ЖЕЛ не менее 1,2 л;
- опухоль без признаков распада;
- очаг до 5 см в наибольшем измерении;
- отсутствие в анамнезе лучевой терапии на область предполагаемого лучевого лечения;
- опухоль должна считаться нерезектабельной.

Резектабельность опухоли определяется либо по рентгенографическим критериям (инвазия в средостение, крупные сосуды, трахею), либо в связи с низким клинико-функциональным статусом пациента с учетом

конкурирующей сопутствующей патологии. Также лучевая терапия проводится при отказе пациента от проведения хирургической операции.

#### Исключение из исследования:

- риск легочного кровотечения;
- распад опухоли;
- острый коронарный синдром у больных с НМКРЛ;
- острые нарушения мозгового кровообращения у больных НМКРЛ;
- индекс Карновского ниже 60%;
- функциональный статус пациента не является противопоказанием к оперативному вмешательству на легком.

#### Критерии выживаемости и эффективности лечения

После окончания курса лучевой терапии динамическое наблюдение за пациентами проводилось по клиническим и рентгенографическим данным. Критерием локальной эффективности лечения является динамика облученного объема, т. е. изменение произведения двух перпендикулярных диаметров в наибольшем измерении очага. Для оценки критериев реакции на облучение были использованы критерии Макдональда, которые ранее применялись в нейроонкологии [16, 17]. Контроль проводился по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на основе следующих критериев [16]: полная регрессия опухоли, частичная регрессия, стабильное заболевание (минимальная регрессия), прогрессирование заболевания, стабилизация болезни. Показатель динамики облучаемого объема оценивался после выполнения контрольной МСКТ с контрастированием через каждые 3 мес или в случае ухудшения состояния по показаниям в течение всего периода наблюдения. Средняя медиана наблюдения составила 21 (5—37) мес.

Локальная прогрессия определена как прогрессия заболевания в пределах облученных объемов. Регионарная прогрессия определена как прогрессия в зоне лимфоколлекторов или в других анатомических структурах легких вне зон облучения.

Токсичность оценивалась согласно классификации СТСАЕ (Common terminology for adverse events v3.0) [18].

Анализ общей и безрецидивной выживаемости проводился по методу Каплана—Майера [19]. Начальными точками отсчета выбиралось начало лечения. Точками конца отсчета являлась дата смерти или последнего наблюдения. В случае безрецидивной выживаемости точкой конца отсчета является дата регистрации рецидива. Третьим параметром был статус больного на этот момент (произошло или не произошло отрицательное событие, смерть или появление рецидива).

#### Ограничение токсичности для органов в зоне риска

Толерантные дозы для органов в зоне риска установлены только для схемы РОД 2 Гр за фракцию и могут быть не полностью надежны для других нестандартных схем, если не принимать во внимание общее время лечения [20]. Пока имеются только надежные данные по толерантности для спинного мозга [20—22], для других торакальных органов нет достаточного количества данных.

При конвенциональной лучевой терапии риск пневмонита коррелирует с  $V_{20}$  (доля в процентах от общего объема легкого получающая дозу, превышающую 20 Гр),  $V_{13}$ , MLD (средняя доза по легкому) и  $V_{eff}$  (эффективный объем легких) [7,21]. Точно определить, какой из параметров является наиболее приемлемым на дан-

Таблица 3

## Определение отступов при оконтуривании очага

| Объем облучения             | 1-я группа                                  | 2-я группа              | 3-я группа              |
|-----------------------------|---|-------------------------|-------------------------|
| GTV (gross tumor volume)    | По границе визуализации                     | По границе визуализации | По границе визуализации |
| CTV (clinical tumor volume) | 1 см  | 0,5 см                  | 0,5 см                  |
| PTV (physical tumor volume) | 0,7—2 см<br>(до 3 см в нижней доле легкого) | 0,5—1 см                | 0,5—0,7 см              |

ный момент, невозможно, но считается, что  $V_{20}$  может быть наиболее подходящим.

**Стереотаксическая конформная дистанционная лучевая терапия**

Проведение лучевой терапии осуществлялось на 2-линейных ускорителях Elekta Axesse. Протокол предлучевой подготовки был подробно описан в предыдущей работе [23].

GTV (gross tumor volume, или макроскопический объем опухоли) были очерчены согласно данным визуализации и атласов RTOG на станциях FocalSim (версия 4.7) и системой ABAS (atlas based autosegmentation, или атлас автосегментирования). Если у пациентов были обнаружены лимфатические узлы диаметром более 1 см, они рассматривались как пораженные, и эти пациенты в данное исследование не включались. Определение отступов при оконтуривании для исследуемых групп показано в табл. 3.

Эти отступы были получены в результате совмещения двух серий изображений МСКТ на свободном дыхании и при МСКТ с использованием системы ABC. Было определено среднее значение подвижности легкого на фоне ABC и свободном дыхании. Облучение проводилось методикой VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) — ротационное объемно-модулированное облучение. Наличие системы контроля по изображению IGRT (Image Guided Radiation Therapy) позволило контролировать воспроизводимость укладок. Некоторые различия в разовой очаговой дозе в 1-й и 2-й группах связаны в первую очередь с различным объемом опухолевого субстрата, а также расположением органов риска. Доза, получаемая критическими органами (средостение, спинной мозг, пищевод, контралатеральное легкое, печень), контролировалась на основе толерантности здоровых тканей. Сеансы лучевой терапии в 1-й и 2-й группах проводились ежедневно 5 дней в неделю, в 3-й группе лучевая терапия проводилась через день или в отдельных случаях (низкий функциональный статус или близкое расположение критических органов) — через 3—5 дней.

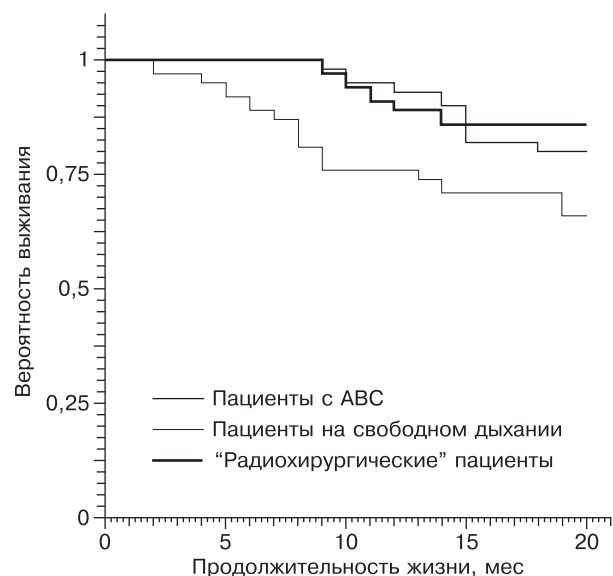


Рис. 2. Вероятность безрецидивной выживаемости.

**Результаты и обсуждение**

Оценка локального ответа после лучевого лечения проведена у 117 пациентов, включенных в исследование, после исключения больных, у которых отсутствовали данные контрольных МСКТ. Результаты лечения таких пациентов оценивались только по данным рентгенографии легких и выживаемости.

Показатели общей регрессии (полной, частичной, минимальной и стабилизации процесса) первичного очага по данным МСКТ легких представлены в табл. 4. Для 1-й и 2-й групп они составили 61 и 71% соответственно. В 3-й группе стабилизация отмечена у 31 (85%) из 36 больных, которым проводилось контрольное МСКТ-исследование. Отмечается существенное уменьшение (41%) 2-летней выживаемости в 1-й группе.

Вероятность безрецидивной выживаемости представлена на рис. 2. Как видно из графика, наибольшая вероятность выживания отмечается у пациентов 3-й группы. Медиана выживаемости не достигнута ни в одной группе исследования. Вероятность общей выживаемости представлена на рис. 3.

В процессе наблюдения во всех группах умерли 22 пациента, причем от локального прогрессирования основного заболевания — 10 человек. От повторного инфаркта миокарда умерли 3 больных, от прогрессирования конкурирующей сердечно-сосудистой патологии, в частности сердечной недостаточности, — 7 человек, от острого нарушения мозгового кровообращения — 2

Таблица 4

**Результаты лучевой терапии**

| Группы          | Полный или частичный ответ, стабилизация |    | Частота рецидивов |    | Количество летальных исходов от основного заболевания |    | Количество летальных исходов от конкурирующих заболеваний |    | Общая годовая выживаемость, % | Общая 2-летняя выживаемость, % |
|-----------------|--|----|-------------------|----|---|----|---|----|-------------------------------|--------------------------------|
|                 | абс.                                     | %  | абс.              | %  | абс.  | %  | абс.  | %  |                               |                                |
| 1-я (n = 39)    | 24                                       | 61 | 13                | 33 | 7   | 15 | 6   | 15 | 86                            | 41                             |
| 2-я (n = 42)    | 22                                       | 71 | 8                 | 19 | 1   | 2  | 3   | 7  | 98                            | 56                             |
| 3-я (n = 36)    | 31                                       | 85 | 5                 | 14 | 2   | 6  | 3   | 8  | 100                           | 66                             |
| Общий (n = 117) | 77                                       | 66 | 26                | 22 | 10  | 9  | 12  | 10 | 95                            | 55                             |



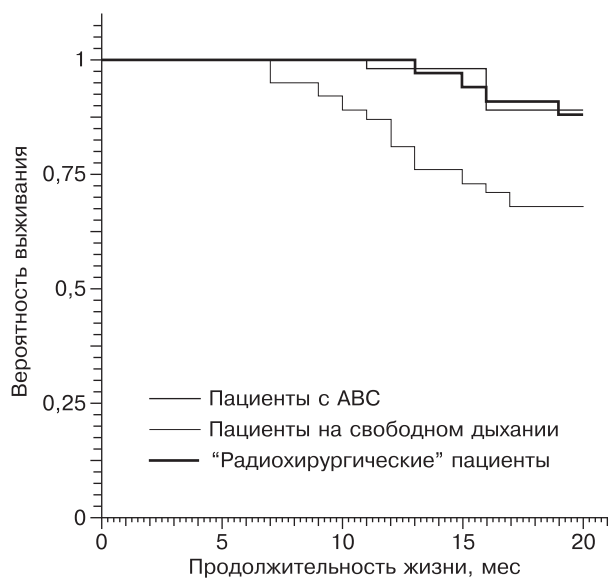


Рис. 3. Вероятность общей выживаемости.

пациента. Частота рецидивов в трех группах, получавших лучевую терапию, выявлена в 22%. Несмотря на локальное прогрессирование основного заболевания, продолжают наблюдаться 12 пациентов. У 6 пациентов при выявлении локального прогрессирования в первичном очаге было проведено повторное облучение с последующим проведением курсов ПХТ. Один пациент при стабилизации первичного очага в легком после проведенного лечения поступил на повторный курс радиохирургии через 16 мес по поводу 2 метастатических очагов в головной мозг. У 3 пациентов диагностированы множественные метастатические поражения печени, у 1 пациента в группе радиохирургии был диагностирован метастатический плеврит со стороны первичного очага, пациент получает ПХТ. Пациентов, умерших в период проводимого лучевого лечения и раннем постлучевом периоде (3 мес), нет.

Лучевая токсичность I—II степени (по классификации STCAE v.3.0) не отмечалась. Лучшие переносимость лучевого лечения и последующее качество жизни отмечены в 3-й группе. Не было случаев лейкопении, лучевого эзофагита, медиастинита или клинически видимого острого лучевого пневмонита.

Поздние лучевые осложнения II—III степени согласно шкале (LENT SOMA, 1995 [24]), в виде фиброзного пневмонита, были выявлены во всех трех группах исследования (48, 26 и 54% соответственно). Наиболее часто повреждения легких, сопровождающиеся признаками дыхательной недостаточности I—II степени, отмечены в 1-й группе у 6 пациентов на свободном дыхании и во 2-й и 3-й группах в 4 и 2 случаях соответственно.

Эффективность и осложнения лучевой терапии НМКРЛ определяются многими факторами, включая размер опухоли, локализацию опухолевых очагов, объем лечения, анамнез поражения легкого, гистологическую природу опухоли, а также режим фракционирования и дозу предписанного ионизирующего облучения.

Анализ публикаций о режимах лучевой терапии (в том числе стереотаксической высокодозной лучевой терапии) для пациентов с локальным НМКРЛ выявил, что имеется значительное множество используемых техник

[2, 13, 25]. По данным последнего проведенного RTOG 0618 (2010 г.) и RTOG 0813 (2011 г.) был создан общий протокол исследования, определены максимально переносимые дозы облучения у больных с первичной опухолью НМКРЛ и при метастатическом поражении ткани легкого [5, 22].

В рамках данного исследования рассмотрены различные варианты фракционирования, при которых на образования с максимальным диаметром менее 2 см была предписана доза 18 Гр, при 2—3 см — 16 Гр, при 3—4 см — 12—14 Гр. Предписанные дозы, определялись таким образом, чтобы спустя 3—6 мес радиотоксичность ткани легкого не превышала III—IV степень по шкале STCAE, версия 3,0 [18], не более чем на 20% от общего числа пациентов.

Мотивацией анализа литературы послужили необходимость определения общей методологии лечения и изучения данных, касающихся технических параметров при облучении, для того чтобы в дальнейшем использовать их в собственном исследовании. Надо отметить, что высокие дозы облучения, время процедуры облучения и ранний послеоперационный период наиболее комфортно переносили пациенты в 3-й группе. Практически в 80% случаев не требовалось вообще лекарственного сопровождения или была необходимость только в коротком курсе стероидотерапии в течение двух недель после проведенного облучения [21, 22]. Развитие так называемых фиксирующих приспособлений (Т-образный фиксатор, брюшной пресс, система ABC) и современная система IGRT позволили значительно улучшить точность воспроизводимости укладок, что позволило повысить подводимую дозу без увеличения токсичности на органы риска. J. Brock и соавт. [13] в 2008 г. начали проспективное исследование, анализируя 880 случаев начальных форм НМКРЛ с 2-летним наблюдением за пациентами, получили средний показатель общей выживаемости 65% (интервал 47—90%), 2-летнюю безрецидивную выживаемость 89% (интервал 84—95%), при этом токсичность с проявлениями симптомного пульмонита больше II степени не превысила 6,5%.

При данном исследовании общая 2-летняя выживаемость в 1, 2 и 3-й группах составила 41, 56 и 66% соответственно. Смертность во 2-й и 3-й группах практически сопоставима и составляет 4 и 5 летальных исходов соответственно. Следует отметить, что случаев прогрессирования основного заболевания в 1-й и 2-й группах было больше; 33, 19 и 14% соответственно в 1, 2 и 3-й группах. Это доказывает, что методика нестандартного высокодозного гипофракционирования обеспечивает более эффективный локальный контроль над опухолью с минимальной токсичностью здоровых тканей в сравнении с группами со стандартным или динамическим режимом фракционирования. Таким образом, при проведении гипофракционирования результаты 2-летней выживаемости сопоставимы с хирургическим вмешательством. Тем не менее объем образования, превышающий 12 см<sup>3</sup>, увеличивает риски поздней токсичности.

Обращает внимание различие между скоростью проявления постлучевых фиброзов легкого в зависимости от вида проведенного облучения. В 1-й группе рентгенологические признаки пульмонита нарастают к 6—7-му месяцу, тогда как во 2-й и 3-й группах признаки пневмофиброза, по данным МСКТ, проявлялись к 10—12-му месяцу, а в 3-й группе, как правило, носили очаговый характер, не занимающий более 1 сегмента легкого.

В грудной клетке чувствительными к лучевым повреждениям структурами являются легкое, пищевод,

спинной мозг и сердце. Низкая лучевая толерантность этих структур ограничивает общую дозу облучения. Рекомендуется использовать для стереотаксической высокодозной конформной лучевой терапии легкого 7—10 непротивоположных статических пучков. В данном исследовании проведение облучения методикой VMAT при использовании арочной терапии дает эквивалентное или лучшее покрытие мишени, но с более коротким временем облучения и большим удобством для пациента. Дозиметрия, проводимая для сравнения статических полей IMRT и VMAT, демонстрирует преимущество арочной терапии для опухолей малого размера. На данный момент существует слишком мало данных по поздней токсичности для сердца и перикарда [1—4, 9]. Нет консенсуса по оконтуриванию сердца при планировании лучевого лечения, но в последних публикациях по раку легкого сообщается, что краниальное продолжение контуров должно включать воронку правого желудочка и верхушку обоих предсердий, но по возможности исключать большие сосуды. Самое серьезное ограничение к широкому использованию облучения конвенциональной лучевой терапии при лечении рака легкого в настоящее время — это ее низкая общая эффективность по сравнению с резекцией.

В обзоре по лучевой терапии J. Brock и соавт. [15] сообщают, что коэффициент рецидива заболевания выше 30 и 70% для I и II стадии соответственно. Эти данные должны сравниваться с коэффициентом локального рецидива при лобэктомии — 2% после 1-го года для I стадии [22]. Это происходит потому, что имеются различия в чувствительности к облучению между клетками внутри опухоли, ее неоднородность, а кроме того, это связано с подвижностью опухоли во время облучения. Увеличивая дозу, подводимую к мишени, в то же время уменьшая повреждение сопутствующих тканей, этот разрыв можно устранить.

В 2012 г. Американская ассоциация торакальных хирургов опубликовала данные о сравнении хирургического вмешательства при I и II стадии НМРКЛ и стереотаксической высокодозной гипофракционной радиотерапии. Было показано, что общая выживаемость статистически не различалась, а смертность от основного заболевания была идентична при обоих видах лечения [22]. Полученные в нашем исследовании данные показали схожую биологическую эффективность при использовании контролируемой по дыханию стереотаксической дистанционной терапии как при дробном фракционировании, так и при высокодозном режиме облучения. Тем не менее, если стереотаксическая радиохирurgia имеет статистически сходную общую выживаемость, как и при стандартном фракционировании с использованием системы ABC, то проведение облучения за 3 фракции имеет существенные преимущества в простоте и воспроизводимости укладок, а также высокую переносимость лечения у пациентов с коморбидной патологией.

### Заключение

Стереотаксическая дистанционная конформная лучевая терапия НМРКЛ I и II стадии с активным контролем за дыханием показала более высокую эффективность при облучении методикой VMAT. Метод активного контроля экскурсии легкого обеспечивает точность укладки и воспроизводимость, тем самым снижая риск локального прогрессирования при проведении стереотаксического облучения легкого у включенных в исследование больных, не увеличивая при этом токсическую

нагрузку на средостение у пациентов, скомпрометированных тяжелой конкурирующей сердечно-сосудистой патологией. Также отмечаются лучшие отдаленные результаты лечения в группе стереотаксической высокодозной гипофракционной лучевой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки. Сибирский онкологический журнал. 2009; 6(36): 58—61.
2. Bezjak A., Bradley J., Gaspar L., Timmerman R.D., Papiez L., Gore E. et al. Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for early stage, centrally located, non-small cell lung cancer (NSCLC) in medically inoperable patients. Radiation Therapy Oncology Group 0813. (Accessed at <http://www.rtog.org>)
3. Хирургия далеко зашедших и осложненных форм рака легкого. Бисенков Л. Н., Барчук А. С., Бояркин Г. М. и др. СПб: Деан, 2006.
4. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic co morbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron. Dis. 1987; 40: 373—83.
5. Fenwick J.D., Nahum A.E., Malik Z.I., Eswar C.V., Hatton M.Q., Laurence V.M. et al. Escalation and intensification of radiotherapy for Stage III non-small cell lung cancer: opportunities for treatment improvement. Clin. Oncol. 2009; 21(4): 343—60.
6. Giraud P., Yorke E., Ford E.C., Wagman R., Mageras G.S., Amols H. et al. Reduction of organ motion in lung tumors with respiratory gating. Lung Cancer. 2006; 51(1): 41—51.
7. Panakis N., McNair H.A., Christian J.A., Mendes R., Symonds-Taylor J.R., Knowles C. et al. Defining the margins in the radical radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with active breathing control (ABC) and the effect on physical lung parameters. Radiother Oncol. 2008; 87: 65—73.
8. Blanco J.A., Toste I.S., Alvarez R.F., Cuadrado G.R., Gonzalez A.M., Martin I.J. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. Age and Ageing. 2008; 37(6): 715—8.
9. Moro-Sibilot D., Aubert A., Diab S., Lantuejoul S., Fourneret P., Brambilla E. et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J. 2005; 26(3): 480—6.
10. Кутузова А.Б., Лелюк В.Г., Гуськова А.К. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000; 47(3): 66—79.
11. Чусов В.И. Онкология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 128—68.
12. Abratt R.P., Bogart J.A., Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2002; 36: 225—33.
13. Brown W.T., Wu X., Wen B.C., Fowler J.F., Fayad F., Amendola B.E. et al. Early results of CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery for treatment of lung tumors. Comput Aided Surg. 2007; 12(5): 253—61.
14. De Jaeger K., Hoogeman M.S., Engelsman M., Seppenwoolde Y., Damen E.M., Mijnheer B.J. et al. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: reevaluation of dose in normal lung tissue. Radiother Oncol. 2003; 69: 1—10.
15. Brock J., Ashley S., Bedford J., Nioutsikou E., Partridge M., Brada M. Review of hypofractionated small volume radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Clin. Oncol. 2008; 20(9): 666—76.
16. Ветлова Е.П., Голанов А.В., Горлачев Г.Е., Далечина А.В., Пронин И.Н., Долгушин Д. Л. и др. Стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге на аппарате КиберНож. Вопросы нейрохирургии. 2012; 1: 37—45.
17. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C.Jr., Cairncross J.G. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant

- glioma. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1277—80.
18. Trotti A., Colevas A.D., Setser A., Rusch V., Jaques D., Budach V. et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003; 13(3): 176—81.
  19. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Statist. Assoc.* 1958; 53(282): 457—81.
  20. Sawada S., Komori E., Yamashita M., Nakata M., Nishimura R., Teramoto N. et al. Comparison in prognosis after VATS lobectomy and open lobectomy for stage I lung cancer – retrospective analysis focused on a histological subgroup. *Surg. Endosc.* 2007; 21: 1607—11.
  21. Onishi H., Araki T., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Gomi K. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma. Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004; 101: 1623—31.
  22. Puri V., Crabtree T.D., Kymes S., Gregory M., Bell J., Bradley J.D. et al. A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: A decision analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143(2): 428—34.
  23. Аникеева О.Ю., Самойлова Е.А., Филатов П.В., Пащковская О.А. Методика высокодозной гипофракционной стереотаксической лучевой терапии для злокачественных опухолей легкого. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012; 3: 61—6.
  24. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1049—91.
  25. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M.J., Sullivan M.A., Chen M., Lopez C. et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 324—33.
- and prognosis in lung cancer. *Age and Ageing.* 2008; 37(6): 715—8.
9. Moro-Sibilot D., Aubert A., Diab S., Lantuejoul S., Fournere P., Brambilla E. et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3): 480—6.
  10. Kutuzova A.B., Lelyuk V.G., Guskova A.K. Heart conditions for patients after ionizing radiation intervention. *Medical radiology and radiation safety.* 2000; 47(3): 66—79 (in Russian).
  11. Chisov V.I. *Oncology: National guidance.* Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 128—68 (in Russian).
  12. Abratt R.P., Bogart J.A., Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 36: 225—33.
  13. Brown W.T., Wu X., Wen B.C., Fowler J.F., Fayad F., Amendola B.E. et al. Early results of CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery for treatment of lung tumors. *Comput. Aided Surg.* 2007; 12(5): 253—61.
  14. De Jaeger K., Hoogeman M.S., Engelsman M., Seppenwoolde Y., Damen E.M., Mijnheer B.J. et al. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: reevaluation of dose in normal lung tissue. *Radiother. Oncol.* 2003; 69: 1—10.
  15. Brock J., Ashley S., Bedford J., Nioutsikou E., Partridge M., Brada M. Review of hypofractionated small volume radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Clin. Oncol.* 2008; 20(9): 666—76.
  16. Vetlova E.R., Golanov A.V., Goralchev G.E., Dalechina A.V., Pronin I.N., Dolgushin D.L. et al. Stereotactic radiotherapy for cerebral metastases using CyberKnife. *Voprosy nevrokhirurgii.* 2012; 1: 37—45 (in Russian).
  17. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C.Jr, Cairncross J.G. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8:1277-80.
  18. Trotti A., Colevas A.D., Setser A., Rusch V., Jaques D., Budach V. et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003; 13(3):176—81.
  19. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Assoc.* 1958; 53(282): 457—81.
  20. Sawada S., Komori E., Yamashita M., Nakata M., Nishimura R., Teramoto N. et al. Comparison in prognosis after VATS lobectomy and open lobectomy for stage I lung cancer – retrospective analysis focused on a histological subgroup. *Surg. Endosc.* 2007; 21: 1607—11.
  21. Onishi H., Araki T., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Gomi K. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma. Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004; 101: 1623—31.
  22. Puri V., Crabtree T.D., Kymes S., Gregory M., Bell J., Bradley J.D. et al. A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: A decision analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143(2): 428—34.
  23. Anikeeva O. Yu., Samoylova E.A., Filatov P.V., Pashkovskaya O.A. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for malignant tumor of the lung. *Circulation Pathology & Cardiac Surgery.* 2012; 3: 61—6 (in Russian).
  24. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1049—91.
  25. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M.J., Sullivan M.A., Chen M., Lopez C. et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 324—33.

## REFERENCES

1. Pasov V.V., Zubova N.D., Ivogin E.M. The late radiation injury of chest organs. *Siberian oncology journal.* 2009; 6(36): 58—61 (in Russian).
2. Bezjak A., Bradley J., Gaspar L., Timmerman R.D., Papiez L., Gore E. et al. Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for early stage, centrally located, non-small cell lung cancer (NSCLC) in medically inoperable patients. Radiation Therapy Oncology Group 0813. (Accessed at <http://www.rtog.org>)
3. Surgery of advanced and complicated lung cancer types. Bisenkov L.N., Barchuk A.S., Boyarkin G.M. et al. St Peterburg: Dean; 2006 (in Russian).
4. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic co morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373—83.
5. Fenwick J.D., Nahum A.E., Malik Z.I., Eswar C.V., Hatton M.Q., Laurence V.M. et al. Escalation and intensification of radiotherapy for Stage III non-small cell lung cancer: opportunities for-treatment improvement. *Clin. Oncol.* 2009; 21(4): 343—60.
6. Giraud P., Yorke E., Ford E.C., Wagman R., Mageras G.S., Amols H. et al. Reduction of organ motion in lung tumors with respiratory gating. *Lung Cancer.* 2006; 51(1): 41—51.
7. Panakis N., McNair H.A., Christian J.A., Mendes R., Symonds-Taylor J.R., Knowles C. et al. Defining the margins in the radical radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with active breathing control (ABC) and the effect on physical lung parameters. *Radiother. Oncol.* 2008; 87: 65—73.
8. Blanco J.A., Toste I.S., Alvarez R.F., Cuadrado G.R., Gonzalez A.M., Martin I.J. Age, comorbidity, treatment decision

Поступила 24.11.13