

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АКТИВНОГО КОНТРОЛЯ ДЫХАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

О.Ю. Аникеева

*ФГБУ «НИИ патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина»
Минздравоохранения России, г. Новосибирск
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, e-mail: sibradiolog@list.ru*

Установлено, что проведение конформной конвенциональной радикальной лучевой терапии по поводу местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого с использованием активного контроля над дыханием (АВС) значительно увеличивает контроль над подвижной мишенью при сокращении объема облучения здоровых тканей. Система АВС обеспечивает эскалацию суммарной очаговой дозы на 10–12 %, что улучшает локальный контроль, сокращает PTV и частоту побочных реакций, при ее использовании в 70 % случаев удается завершить лучевую терапию в радикальной дозе без расщепления курса.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, стереотаксическая конформная лучевая терапия, ранние и поздние лучевые осложнения, активный контроль над дыханием.

STEREOTACTIC CONFORMAL RADIATION THERAPY WITH THE USE OF ACTIVE BREATHING CONTROL IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

O.Yu. Anikeeva

*E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk
15, Rechkunovskaya Street, 630055-Novosibirsk, Russia,
e-mail: sibradiolog@list.ru*

It has been found that the conformal conventional radical radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer with the use of active breathing control (ABC) significantly increases the moving target control without undue normal tissue injury. The ABC system provides dose escalation by 10–12 %, thus improving local control, reducing PTV and the frequency of side effects. The use of ABC system allows completion of radical radiation therapy without the course splitting in 70 % of cases.

Key words: non-small cell lung cancer, stereotactic conformal radiation therapy, early and late radiation-induced injuries, active breathing control.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов и легких в России в 2006 г. составила 25,93, в странах Европейского Союза – 52,5 на 100000 населения. Это число продолжает расти, особенно среди женщин. Показатели смертности также остаются высокими, по данным ВОЗ, в 2008 г. от рака легкого (РЛ) умерло 1390000 человек. Оперативное вмешательство является основным способом лечения данной нозологии, однако резектабельность не превышает 15–20 %. Радикальная лучевая терапия является важным терапевтическим методом у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) при местнораспространенном или при неоперабельном процессе [1]. Ограниченная способность лучевой терапии обеспечить локальный контроль во многом обусловлена низкой радиочувствитель-

ностью самой опухоли [3,6]. На протяжении нескольких десятилетий стремление к повышению эффективности лучевой терапии, в том числе и при РЛ, заключается в поиске методов и средств, обеспечивающих селективное усиление повреждения опухолевой ткани и без побочного воздействия на смежные нормальные ткани, т.е. в расширении терапевтического интервала [4, 5, 10].

Распространенность первичной опухоли, экскурсия лёгких, точность укладки, регулярная воспроизводимость лечения заставляют выбирать широкие поля облучения, воздействующие на большие объёмы тканей, в том числе здоровые. Риск развития острого лучевого повреждения лёгкого прямо коррелирует с дозой облучения и объемом нормальной ткани, подвергшейся облучению [7, 11, 12]. На сегодняшний день используются страте-

гические направления локального контроля за счёт использования различных схем нестандартного фракционирования, увеличения суммарной поглощенной дозы, а также методов радиохирургии. Широко используются планирующие системы, позволяющие достоверно определять объём мишени во время лечения и как следствие сократить облучение смежных структур [6, 13].

В процессе облучения по поводу РЛ сдвиг опухоли за счет дыхательных движений может быть уменьшен посредством стереотаксической рамки с брюшной компрессией [11], добровольной задержкой дыхания или системой ABC (Active Breathing Coordinator) [10, 16]. Кроме того, эффект движения подвижной мишени (опухоли) может быть уменьшен, если облучение проводится на части дыхательного цикла [16], известна траектория движения опухоли или опухоль визуализируется с помощью компьютерной томографии (КТ), связанной с контролем дыхания (4DCT), когда максимальная доза доставляется в изоцентр опухоли. Визуализация, включающая cone beam CT, вместо КТ, выполняемое перед каждой фракцией [12, 18], и трехмерное контролирование (IGRT) улучшают точность лечения, увеличивают воспроизводимость укладки пациента и позволяют верифицировать положение опухоли. Данная стратегия предпочтительна тем, что при достоверной эскалации дозы и высоком локальном контроле не развиваются радиотоксические эффекты [9]. В литературе обсуждается вопрос о снижении частоты побочных эффектов лучевой терапии при использовании ABC и снижении лучевой нагрузки на ткань лёгкого за счет задержки дыхания на умеренном глубоком вдохе [11, 12, 14]. Сокращение поля облучения нормальной ткани лёгкого, защита критических органов, таких как пищевод, средостение и спинной мозг, позволяют достоверно увеличить суммарную поглощенную дозу на 10–12 % (до 80 Гр), следовательно, повышают уровень локального контроля и показателей общей выживаемости [10, 11, 13, 18].

Цель исследования – оценить эффективность использования методики активного контроля дыхания при лучевой терапии местнораспространенного НМРЛ.

Материалы и методы

В период с октября 2010 г. по май 2012 г. в отделении радиотерапии НИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина радикальная лучевая терапия проведена

32 пациентам с немелкоклеточным раком легкого стадии $T_{2-3}N_{0-1}M_0$. Больные были распределены на 2 группы: в 1-й группе (n=1) конформная лучевая терапия НМРЛ проводилась на свободном дыхании без использования ABC, во 2-й группе (n=17) – с применением умеренного глубокого вдоха с последующей задержкой дыхания при помощи системы ABC. Медиана возраста в группах составила 67 лет, диапазон – 48–80 лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. Во всех случаях была получена морфологическая верификация диагноза, у 73 % больных диагностирован плоскоклеточный рак, у 27 % – аденокарцинома. Средний диаметр опухолей равнялся $50 \pm 1,4$ см, преобладали центральные формы РЛ. Признаки дыхательной недостаточности наблюдались у 73 % больных, они не превышали I–II ст. Общесоматический статус ECOG WHO: 2 – 20 %, 3 – 80 %.

Обследование включало стандартное обследование, с обязательной гистологической верификацией и проведенной МСКТ лёгких с контрастированием на 32/64 – срезовом компьютерном томографе. Режим облучения и его объём определялись с учётом стадии заболевания, вовлеченности лимфатических узлов, расположения критических (здоровых) органов, тяжести соматической (сердечно-сосудистой) патологии.

Проведение лучевой терапии осуществлялось на стереотаксическом комплексе, на базе линейного ускорителя Elekta Axesse. Протокол предлучевой подготовки включал в себя МСКТ топометрическое исследование, которое проводилось на 16-срезовом МСКТ сканере Toshiba LB. После проведенной подготовки и установки ABC выполнялись топометрические снимки в аксиальной плоскости с толщиной среза не более 2 мм, с контрастным усилением. Фиксация пациентов осуществлялась при помощи Т-образных перекладин, с отведением рук за голову. Оконтуривание и совмещение изображений проводилось на основе атласов RTOG с указанием объёма опухоли и выделением критических структур (сердце, средостение, спинной мозг, пищевод), проведение исследования и получение изображения, используя ABC на МСКТ при топометрии, даёт более четкую визуализацию опухоли, меньше размытости контуров. Это имеет важное значение при оконтурировании опухоли. При расчёте лечебного плана использовалось инверсное планирование.

При проведении первичной укладки на лечебном столе ускорителя, с использованием ABC, выполнялось совмещение изображения в 2 режимах по мягким тканям и костным структурам непосредственно в пучке ускорителя. Выполнение IGRT позволяло контролировать точность установки и воспроизведения укладок и проводилось не реже 2 раз в нед. Лучевая терапия проводилась в режиме 5 раз в нед, с облучением опухолевого очага, лимфатических узлов корня пораженного лёгкого и средостения. Средняя суммарная доза – 66 Гр за 33 фракции, с покрытием 95 % изодозой объёма GTV (gross tumor volume). В охвате PTV мы стремились к максимально идентичным и сопоставимым планам. Нагрузки на критические органы были сделаны с учётом толерантности здоровых тканей. Побочные эффекты оценивались согласно классификации общих критериев токсичности (RTOG, 2006, vs3,0).

В 1-й группе на этапе предлучевой подготовки была выполнена МСКТ в двух сериях на свободном дыхании и серия исследований при помощи самостоятельной задержки дыхания. Согласно данным визуализации были очерчены GTV. Использовались стандартные рекомендованные отступы для СТВ – 1,5 см вверх и вниз и 1,0 см в аксиальной плоскости. Во 2-й группе МСКТ выполнена в 2 сериях на свободном дыхании и серия исследований при помощи устройства активного контроля за дыханием системы ABC, отступы СТВ составили: верхний/нижний – 0,8 см, передний/задний – 0,7 см, правый/левый – 0,7 см соответственно. Они были рассчитаны в результате совмещения 2 серий изображений МСКТ на свободном дыхании и при МСКТ при использовании ABC устройства. Было определено среднее значение подвижности лёгкого на фоне ABC. Во всех случаях было получено информированное согласие на проведение данного вида лечения.

Active Breathing Coordinator состоит из турбинного спирометра и дисплеев, визуально воспроизводящих кривые дыхания. У пациента, дышащего через трубку с бактериальным фильтром, зажимается нос, чтобы повысить точность спирометрических измерений. После прохождения через спирометр порогового объема воздуха, небольшой дыхательный клапан перекрывает дыхательную трубку, помогая тем самым пациенту задерживать дыхание на одном и том же уровне. Система конфи-

гурируется индивидуально под каждого пациента или процедуру с возможностью изменения порогового значения и длительности задержки дыхания. Во время всех манипуляций пациент контролирует работу системы посредством специального пульта с кнопкой, которая должна быть нажата для нормального функционирования системы, если она будет отпущена, клапан автоматически разблокируется и пациент сможет свободно дышать. Перед облучением, во время КТ-исследования пациент проходит небольшое обучение и тренировку использования ABC. Выбираются комфортное для данного пациента пороговое значение вдоха (или выдоха) и длительность удержания дыхания. Использование ABC лишь незначительно увеличивает время проведения процедуры, в среднем она составляет 15 мин.

Результаты и обсуждение

Оценка локального ответа после лучевого лечения была проведена в 26 из 32 наблюдений, после исключения больных, у которых отсутствовали данные контрольных МСКТ, результаты их лечения анализировались по данным рентгенографии лёгких и общей безрецидивной выживаемости. Медиана наблюдения составила 12 мес.

Клинические симптомы во 2-й (основной) группе купировались на 10–12 дней раньше, чем в 1-й (контрольной) группе. Отмечено достоверное увеличение средней суммарной дозы облучения во 2-й группе при радикальной лучевой терапии, в среднем СОД составила $75,5 \pm 5,5$ Гр, в контрольной группе – 66 Гр. Нами не использовалось увеличение СОД более 80 Гр. Применение системы ABC позволяет проводить лучевую терапию без расщепления курса облучения в $70,5 \pm 12,5$ %, что сопоставимо с результатами лучевой терапии НМРЛ в 1-й группе, где лечение по радикальной программе без расщепления курса, но с меньшей СОД, получили 68 ± 12 % пациентов. Необходимо отметить, что возможность увеличения СОД выше 78 Гр ограничивалась объёмом пораженного органа, увеличение этого показателя выше 210 см^3 напрямую влияло на частоту токсических реакций со стороны облучаемого лёгкого или прилегающих критических структур. Клинически это заставляло прекратить лечение в связи с лучевыми реакциями со стороны пищевода, прогрессирующим кашлем, плохо поддававшимися симптоматической терапии, а также в связи с явлениями лейкопении. Поздние

лучевые осложнения II–III ст. согласно шкале (LENT SOMA, 1995) были выявлены у 2 (7,6 %) пациентов.

Непосредственная эффективность лечения (полная, частичная регрессия и стабилизация первичного опухолевого процесса) по данным МСКТ легких составила в основной группе – 83 %, в контрольной – 73 %. Анализируя промежуточные результаты исследования, отмечено, что в сравниваемых группах у больных отсутствуют признаки прогрессирования заболевания в 66 % и 54 % соответственно. Рецидивы заболевания, потребовавшие назначения системной полихимиотерапии, зарегистрированы в среднем через 18 ± 3 нед, в основной группе они возникли у 15 % больных, в контрольной – у 19 % пациентов. Кроме того, в группе контроля в 3 случаях наблюдалось метастатическое поражение противоположного легкого, что потребовало повторного лучевого лечения.

В течение динамического наблюдения, в сроки до 12 мес после завершения лечения, умер 1 больной из 1-й (контрольной) группы по причине прогрессирования заболевания. Во второй группе за этот период наблюдения летальных случаев не выявлено.

Таким образом, использование методики стереотаксической конформной лучевой терапии в условиях активного контроля дыхания позволяет достоверно увеличить суммарную поглощенную дозу, при сокращении РТВ, снизить среднюю токсичную дозу на легкое и критические органы, с уменьшением частоты лучевых осложнений. Проведение АВС не зависит от возраста пациентов, статуса по шкале Карновского, объема жизненной

емкости лёгкого, что позволяет эффективно использовать данную технологию при местнораспространенном НМРЛ, увеличивая общую безрецидивную выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. 2000. № 1. С. 48–55.
2. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6 (36). С. 58–61.
3. Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. Vol. 21. P. 123–135.
4. De Jaeger K., Hoogeman M.S., Engelsman M. et al. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: reevaluation of dose in normal lung tissue // Radiother. Oncol. 2003. Vol. 69. P. 1–10.
5. Fenwick J.D., Nahum A.E., Malik Z.I. et al. Escalation and intensification of radiotherapy for Stage III non-small cell lung cancer: opportunities for treatment improvement // Clin. Oncol. 2009. Vol. 21 (4). P. 343–360.
6. Jeremic B., Luther W., Brady B. Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer. Radiation Oncology, 2nd Edition, 2011. 843 p.
7. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M.J. 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. Vol. 63. P. 324–333.
8. Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws J.C. et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998. Vol. 42. P. 1–9.
9. Oetzel D., Schraube P., Hensley F. et al. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 33. P. 455–460.
10. Panakis N., McNair H.A., Christian J.A. 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. Vol. 87. P. 65–73.
11. Theuws J.C., Kwa S.L., Wagenaar A.C. et al. Dose-effect relations for early local pulmonary injury after irradiation for malignant lymphoma and breast cancer // Radiother. Oncol. 1998. Vol. 48. P. 33–43.
12. Yorke E.D., Jackson A., Rosenzweig K.E. et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002. Vol. 54. P. 329–339.

Поступила 16.07.12