

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.33-006.6-08+616-073.75

СОВРЕМЕННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЖЕЛУДКА

*1,2В. А. Конин, 1,2М. Ю. Вальков, 3С. С. Литинский, 2Л. Е. Валькова, 1А. А. Ружникова*¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия²Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Россия³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) в настоящее время является важным компонентом лечения рака желудка (РЖ). В соответствии с международными и отечественными рекомендациями она может быть использована в послеоперационном периоде, перед операцией и самостоятельно, с лечебной и паллиативной целью, как правило, в сочетании с химиотерапией. В связи с переходом ЛТ на новый технологический уровень, предусматривающий использование конформных, интенсивно-модулированных режимов, требуется пересмотр показаний, доз и режимов дистанционного облучения. В статье рассмотрены современные подходы к определению облучаемых объемов при различных клинических сценариях современной ЛТ по поводу РЖ и обсуждены стратегии, направленные на снижение дозы в критических органах и повышение эффективности лечения.

Ключевые слова: рак желудка, лучевая терапия, облучаемые объемы, критические органы.

MODERN RADIOTHERAPY OF THE STOMACH

*1,2V. A. Konin, 1,2M. Yu. Valkov, 3S. S. Litinsky, 2L. E. Valkova, 1A. A. Ruzhnikova*¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia²Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary, Arkhangelsk, Russia³National Medical Research Center of Oncology. N.N. Petrova, St. Petersburg, Russia

External beam radiation therapy (EBRT) is currently an important component of the treatment of gastric cancer (GC). In accordance with international and domestic recommendations, it can be used in the postoperative period, before the operation and as a sole option, with a curative and palliative purpose, usually in combination with chemotherapy. With the transition of RT to a new technological level, which involves the use of conformal, intensively modulated regimens, and image guidance the revision of indications for and doses of EBRT is required. The article discusses modern approaches to the determination of irradiated volumes in various clinical scenarios of current radiation therapy for GC and strategies aimed at reducing the dose in critical organs at risk and increasing the overall effectiveness of treatment.

Key words: gastric cancer, radiation therapy, irradiated volumes, organs at risk.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-3-5-13>

Введение. Радиотерапия достаточно широко используется при раке желудка (РЖ) в различных клинических ситуациях. В США и Европе послеоперационная лучевая терапия является одобренным методом лечения у пациентов с РЖ [1]. Применение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) или химиолучевой терапии для лечения местно-распространенного РЖ интенсивно изучается [2–4]. Лучевая терапия также используется для лечения нерезектабельного местно-распространенного или локализованного РЖ, неоперабельного вследствие медицинских противопоказаний [5–7].

На практике чрезвычайно важным является вопрос о том, насколько велики должны быть объемы облучения при радиотерапии по поводу РЖ.

Поскольку опухоль находится в непосредственной близости от чувствительных к ионизирующей радиации органов, таких как почки, печень, кишечник, поджелудочная железа, легкие, сердце и спинной мозг, планирование ЛТ является сложной задачей. Поля облучения для радиотерапии РЖ в настоящее время четко не определены, в первую очередь, в связи с частой необходимостью компромисса между покрытием мишени и риском осложнений.

Согласно принципам планирования современной радиотерапии, изложенным в протоколах 50, 62 и 83 Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям, помимо определяемой средствами визуализации опухоли (gross tumour volume, GTV), в облучаемый объем необходимо включить

рядом расположенные области субклинического микроскопического распространения опухоли (clinical target volume, CTV). Клинический объем мишени, как и GTV, подвержен вариациям, связанным с внутрифракционным движением (внутренний объем опухоли, internal tumour volume, ITV); вариации его положения между сеансами облучения описываются планируемым объемом мишени (planned target volume, PTV). Основой безопасности современной ЛТ является высокая точность воспроизводимости геометрии плана лечения.

При двухмерной конвенциональной радиотерапии наиболее часто применяются два встречных переднезадних поля с блоками. Такой подход сопровождается высокой токсичностью (в исследовании INT0116 — 41% и 32% III и IV степени соответственно) и может быть использован только при облучении с паллиативной целью. Применение современных конформных, а также динамических методов, таких как интенсивно-модулированная радиотерапия, волюметрические арки или томотерапия, позволяет эффективно снизить дозу в критических здоровых органах по сравнению с конформными методами [8]. Однако высокие градиенты дозы требуют точности при подготовке пациентов к лечению и оконтуривании целевых областей, а также точного позиционирования пациента во время каждого сеанса лучевой терапии. Обычно GTV и CTV могут быть точно определены на диагностических изображениях, тогда как определение PTV основано на геометрической концепции, которая зависит от изменений формы мишени, вызванных движением критических органов, а также случайных и систематических ошибок [9]. Таким образом, последовательное определение GTV/CTV и отступов на ITV и PTV играет решающую роль в эффективной и безопасной ЛТ.

В этой статье мы попытались представить и оценить современные подходы к определению облучаемых объемов при различных клинических сценариях современной ЛТ по поводу РЖ.

1. Вариации GTV/CTV при различных клинических сценариях

А. Послеоперационная радиотерапия

Эффективность применения послеоперационной (химио)лучевой терапии на настоящий момент является наиболее доказанной. В исследовании The Intergroup 0116 [1], включавшем 556 больных операбельным РЖ, хирургическое лечение сравнивалось с послеоперационной ХЛТ, которая проводилась по следующей схеме: 5-фторурацил 425 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² в сутки в течение 5 дней, с последующей ЛТ 45 Гр, 1,8 Гр в сутки, 5 дней в неделю в течение 5 недель, с модифицированными дозами фторурацила и лейковорина в первые четыре и последние три дня ЛТ. Месяц спустя после завершения ЛТ проводились два 5-дневных курса ХТ по схеме 5-фторурацил+лейковорин в полных дозах. Медиана общей выживаемости составила 36 месяцев

в сравнении с 27 месяцами в группе хирургического лечения, ОР=0,74 (95% ДИ, 0,92–0,60; p=0,005).

Несмотря на некоторую критику научного сообщества (исследование не имело четкого хирургического протокола, 54% резекций желудка были с лимфодиссекцией D0 и признаны субоптимальными, наблюдалась достаточно высокая токсичность проводимой ХТ), на основании результатов данного исследования в США адьювантная ХЛТ была признана стандартом лечения для операбельного РЖ. Последующие анализы показали стойкое преимущество этого подхода по сравнению с только хирургическим, особенно при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы, вне зависимости от объема лимфодиссекции [10, 11].

В рандомизированном исследовании ARTIST из Кореи, использовавшем 3D-конформную радиотерапию в сочетании с курсовой ХТ по схеме капецитабин/цисплатин после радикальной резекции рака желудка с D2-диссекцией регионарных лимфоузлов, этот подход не дал преимущества в выживаемости по сравнению с только адьювантной химиотерапией по критерию 3-летней бессобытийной выживаемости (74% в группе ХТ, 78% в группе ХЛТ, p=0,0862). При этом при подгрупповом анализе этот показатель был статистически значимо выше в группе ХЛТ у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов (72% в группе ХТ, 76% в группе ХЛТ, p=0,04). Необходимо отметить, что у большинства больных, вошедших в это исследование, была установлена I–II стадия, что повлияло на статистическую мощность анализа [12].

В эпидемиологическом исследовании по материалам SEER при анализе исходов 21 472 больных было показано, что при локализованном РЖ послеоперационное облучение давало преимущество в выживаемости по сравнению с хирургическим лечением при II и III стадии и не изменяло исходы при I стадии [13].

В настоящее время, согласно рекомендациям NCCN (категория 1), послеоперационная радиотерапия в сочетании с химиотерапией показана после R0 резекций при наличии неблагоприятных факторов (низкодифференцированные опухоли, лимфоваскулярная инвазия, перинеуральная инвазия, возраст менее 50 лет либо объем лимфодиссекции менее D2) и после R1 и R2 резекций при отсутствии медицинских противопоказаний [14].

Оконтуривание GTV/CTV. После радикальных хирургических вмешательств видимая часть опухоли удаляется полностью, поэтому GTV не выделяется.

Для идентификации ложа опухоли, анастомоза, культи желудка, регионарных лимфатических узлов необходимо использовать данные предоперационного обследования (эндоУЗИ, ФГДС, ПЭТ, КТ с контрастированием), а также ориентироваться на установленные интраоперационно клипсы [15]. Решение об облучении *культи желудка* должно быть принято с учетом баланса между вероятностью лучевых повреждений нормальных тканей и риском локального прогрессиру-

вания опухоли в неудаленной части. Относительный риск метастазов в регионарные лимфатические узлы определяется локализацией первичной опухоли, а также другими факторами, включающими ширину и глубину инвазии первичной опухоли [16].

Облучение пациента рекомендуется в положении лежа на спине с поднятыми вверх руками. Для обеспечения воспроизводимости укладки сеансы рекомендуется проводить при одинаковой наполненности желудка (обычно стакан воды на голодный желудок за 10–15 минут до сеанса), использовать подкладку под колени, иммобилизацию с помощью термопластического материала или вакуумного матраца. В табл. 1 приведены рекомендации по оконтуриванию CTV при послеоперационной радиотерапии в зависимости от локализации, степени инвазии первичной опухоли и поражения регионарного лимфоколлектора. Отступ на CTV для первичной опухоли, как правило, составляет 1,5 см, для регионарных лимфатических узлов — 0,5 см от GTV.

Суммируя, можно подчеркнуть, что облучение ложа опухоли (анастомоз с отступами 2 см по длиннику) и зон регионарного лимфооттока, соответствующих группам 3 и 4 (малая кривизна и большой сальник), является обязательным, облучение других групп — вариабельно в зависимости от клинической ситуации и риска токсичности [14]. При оконтуривании мишеней для послеоперационного облучения в зависимости от различных типов предшествующих хирургических операций можно воспользоваться специально разработанными атласами [18].

Стандартно рекомендуемая доза при послеоперационной (химио)лучевой терапии — 40–45 Гр (в режиме традиционного фракционирования, по 1,8–2,0 Гр ежедневно 5 раз в неделю) фотонами высокой энергии с одновременной химиотерапией; возможен буст на анастомоз (при положительных краях резекции) либо резидуальную опухоль до 50–54 Гр.

Б. Предоперационная радиотерапия

Основной целью предоперационной ХЛТ при РЖ является уменьшение объема первичной опухоли, вследствие чего может быть повышена резектабельность и частота резекций R0, что впоследствии снижает риск локально-регионарного прогрессирования. Другие теоретические преимущества включают относительно более раннее, чем при послеоперационном воздействии, воздействие на микрометастатическую болезнь и снижение имплантационной способности раковых клеток, отделившихся от опухоли по время последующей операции [19].

К настоящему моменту публикации о *предоперационной* (химио)лучевой терапии при РЖ немногочисленны. Особенно это касается рандомизированных исследований. В ряде исследований и метаанализов было показано преимущество комбинированного лечения перед хирургическим среди всех прооперированных больных [3, 20] либо в подгруппе с метастатически пораженными лимфатическими узлами [10].

В России существует значительный опыт применения предоперационной радиотерапии, главным образом, в виде коротких интенсивных схем с операцией непосредственно по завершении облучения. Отдаленные результаты выживаемости в исследованиях В. Ю. Скоропада и соавт. (дистанционная ЛТ до 20 Гр за 5 фракций плюс 20 Гр интраоперационной ЛТ электронным пучком 8–12 МэВ) и М. Н. Нечаевой и соавт. (дистанционная ЛТ до 25 Гр на 10 фракций в течение 5 последовательных дней) были значительно выше у получивших комбинированное лечение больных с опухолями T3–4 и N+ [2, 21].

Оконтуривание GTV/CTV. Для идентификации опухоли и регионарных лимфатических узлов необходимо использовать данные обследования (эндоУЗИ, ФГДС, ПЭТ, КТ с контрастированием), проведенного перед началом лечения. Относительный риск метастазов в регионарные лимфатические узлы различных групп зависит от локализации первичной опухоли, а также других факторов, включая глубину инвазии опухоли в стенку органа.

В соответствии с рекомендациями EORTC-ROG [19], для предоперационного облучения необходимо использовать только один облучаемый объем (без сокращения полей). GTV оконтуривают отдельно для первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов. Как и при послеоперационной ЛТ, отступ на CTV для первичной опухоли обычно составляет 1,5 см, для регионарных лимфатических узлов — 0,5 см от GTV. Глобальный CTV включает:

- CTV первичной опухоли;
- при раке проксимального отдела желудка — весь желудок за исключением пилоруса и антрального отдела (при минимальном отступе от GTV 5 см);
- при раке тела желудка — весь желудок от кардии до пилоруса;
- при раке дистальной трети — весь желудок за исключением кардии и дна (при минимальном отступе от GTV 5 см); при инфильтрации пилоруса и двенадцатиперстной кишки CTV необходимо расширить до 3 см от края видимой опухоли;
- элективные станции лимфогенного распространения (CTVelective) в соответствии с локализацией первичной опухоли (табл. 2).

Предоперационная ЛТ в режиме традиционного фракционирования, по 1,8–2 Гр ежедневно 5 раз в неделю, проводится до 40–45 Гр фотонами высокой энергии с одновременной химиотерапией. Хирургическое лечение затем проводят через 3–5 недель, после купирования острых лучевых реакций. Допустимо предоперационное облучение разовой дозой 5 Гр (либо 2,5 Гр дважды в день) ежедневно до суммарной дозы 25 Гр с последующей через 2–48 часов операцией.

В. Радиотерапия при местно-распространенном неоперабельном раке желудка

Облучение дает выраженный паллиативный эффект при дисфагии и анемии, вызванной хроническим кровотечением из опухоли [22, 23]. Облучение

Таблица 1

**Рекомендованные объемы облучения в зависимости от степени распространенности и локализации РЖ:
проксимальная (кардия/проксимальный отдел желудка) средняя (тело/средняя треть) и дистальная
(пилорус/нижняя треть) части желудка [17]**

Локализация и стадия	Оставшаяся часть желудка	Ложе опухоли*	Лимфоузлы
Проксимальная Средняя Дистальная	Предпочтительно, но необходимо сохранить 2/3 одной почки	Зависит от Т-категории	Зависит от N-категории, но необходимо сохранить 2/3 одной почки
T3N0 проксимальная	Вариабельно, зависит от данных послеоперационного патоморфологического исследования**	Медиальная часть левой диафрагмы, прилежащая часть тела поджелудочной железы (±хвост)	Нет, либо ПГ***
T3N0 средняя	Предпочтительно	Тело поджелудочной железы (±хвост)	Нет, либо ПГ. Выборочно — Чр, ПД, ВП, НадП***
T3N0 дистальная	Вариабельно, зависит от данных послеоперационного патоморфологического исследования**	Головка поджелудочной железы (±тело), луковица и горизонтальная часть двенадцатиперстной кишки (ДПК)	Нет, либо ПГ. Выборочно — Чр, ПД, ВП, НадП***
T4aN0 проксимальная	Вариабельно, зависит от данных послеоперационного патоморфологического исследования**	Медиальная часть левой диафрагмы, прилежащая часть тела поджелудочной железы (±хвост)	Нет, либо ПГ. Выборочно — ПЭ, Мед, Чр***
T4aN0 средняя	Предпочтительно	Тело поджелудочной железы (±хвост)	Нет, либо ПГ. Выборочно — Чр, ПД, ВП, НадП***
T4aN0 дистальная	Вариабельно, зависит от данных послеоперационного патоморфологического исследования**	Головка поджелудочной железы (±тело), луковица и горизонтальная часть ДПК	Нет, либо ПГ. Выборочно — Чр, ПД, ВП, НадП***
T4bN0 проксимальная	Вариабельно, зависит от данных послеоперационного патоморфологического исследования**	Аналогично T4aN0 плюс области прорастания с отступом 2–4 см	Узлы в области прорастания ±ПГ, ПЭ, Мед, Чр
T4bN0 средняя	Предпочтительно	Аналогично T4aN0 плюс области прорастания с отступом 2–4 см	Узлы в области прорастания ± ПГ, Чр, Сел, ПД, ВП, НадП
T4bN0 дистальная	Предпочтительно, зависит от данных послеоперационного патоморфологического исследования**	Аналогично T4aN0 плюс области прорастания с отступом 2–4 см	Узлы в области прорастания ± ПГ, Чр, ПД, ВП, НадП
T1–3N+ проксимальная	Предпочтительно	Не показано при T1–2, аналогично вышеописанному при T3	ПГ, Чр, Сел, НадП ± ПЭ, Мед, ПД, ВП****
T1–3N+ средняя	Предпочтительно	Не показано при T1–2, аналогично вышеописанному при T3	ПГ, Чр, ПД, НадП, ВП****
T1–3N+ дистальная	Предпочтительно	Не показано при T1–2, аналогично вышеописанному при T3	ПГ, Чр, ПД, ВП, НадП ± ворота селезенки****
T4a/bN+ проксимальная	Предпочтительно	Аналогично вышеописанному при T4a-bN0	Аналогично вышеописанному при T1–3N+ и T4bN0
T4a/bN+ средняя	Предпочтительно	Аналогично вышеописанному при T4a-bN0	Аналогично вышеописанному при T1–3N+ и T4bN0
T4a/bN+ дистальная	Предпочтительно	Аналогично вышеописанному при T4a-bN0	Аналогично вышеописанному при T1–3N+ и T4bN0

Примечание. ПГ — перигастральные (группа 1–6 по номенклатуре Японской ассоциации рака желудка), Чр — чревные (9), Сел — селезеночные (10–11), НадП — надподжелудочные (17), ВП — лимфоузлы ворот печени (8, 12), ПД — панкреато-дуоденальные (13, 18), ПЭ — параэзофагеальные (20, 110, 111), Мед — медиастинальные (112). * — Необходимо использовать данные предоперационного обследования (рентгенография желудка, КТ с контрастированием), локализацию хирургических клипс, данные послеоперационного обследования (рентгенография желудка, КТ с контрастированием). ** — Для опухолей, удаленных с патоморфологически подтвержденным отступом ≥ 5 см от края, облучение остатка желудка необязательно, особенно если это влечет за собой существенное превышение толерантности здоровых тканей. *** — Эти группы лимфоузлов могут быть не включены в облучаемый объем при опухолях T3–4aN0 при адекватной лимфодиссекции (D2) и по крайней мере 10–15 патоморфологически исследованных узлов. **** — Поражение панкреатодуоденальных лимфатических узлов и лимфоузлов ворот печени маловероятно при минимальном (1–2 узла при 10–15 исследованных) патоморфологически подтвержденном поражении лимфоузлов, что не требует их облучения. Параэзофагеальные и медиастинальные лимфатические узлы могут быть поражены при распространении первичной опухоли на пищевод.

с условно лечебной целью было ограничено представлениями о высокой радиорезистентности опухолей желудка, риске повреждения нормальных

тканей и трудностью определения мишени. В последнее время, особенно после внедрения конформных методик облучения, интерес к методу воз-

Таблица 2

Объемы electiveного предоперационного облучения зон регионарного лимфооттока при раке желудка в зависимости от локализации первичного очага (консенсус EORTC-ROG) [19]

Группы лимфатических узлов	КЭР1	КЭР2	КЭР3	РЖ в/3	РЖ с/3	РЖ н/3
1 — правые паракардиальные	+	+	+	+	+	
2 — левые паракардиальные	+	+	+	+	+	
3 — малой кривизны		+	+	+	+	+
4sa — коротких желудочных сосудов		+	+	+	+	
4sb — левые желудочно-сальниковые				+	+	
4d — правые желудочно-сальниковые					+	+
5 — надпривратниковые					+	+
6 — подпривратниковые					+	+
7 — левой желудочной артерии	+	+	+	+	+	+
8a — общей печеночной артерии (передне-верхние)					+	+
8p — общей печеночной артерии (задние)					+	+
9 — чревного ствола	+	+	+	+	+	+
10 — ворот селезенки			+	+	+	
11p — проксимального отдела селезеночной артерии		+	+	+	+	+
11d — дистального отдела селезеночной артерии			+	+	+	
12a — левые гепатодуоденальные						+
12b,p — задние гепатодуоденальные						+
13 — ретропанкреатические						+
14v — по ходу в. брыжеечной вены						
14a — по ходу в. брыжеечной артерии						
15 — средние ободочные						
16a1 — аортального отверстия диафрагмы						
16a2,b1 — средние парааортальные						
16b2 — нижние парааортальные						
17 — передние панкреатические						+
18 — нижние панкреатические					+	+
19 — поддиафрагмальные	+	+	+	+	+	
20 — пищевода отверстия диафрагмы	+	+	+			
110 — нижние параэзофагеальные	+	+	+			
111 — наддиафрагмальные	+	+	+			
112 — задние медиастинальные	+					

Примечания: КЭР1–3 — кардиоэзофагеальный рак 1–3 типа по Siewert, РЖ — рак желудка, в/3, с/3, н/3 — верхняя, средняя, нижняя треть.

обновился. В небольших по числу включенных больных неконтролируемых исследованиях с применением лучевой и химиолучевой терапии с дозой облучения 40–65 Гр были обнаружены длительные ответы на лечение с медианой общей выживаемости 17–22 месяца [7, 24].

В рандомизированном исследовании А. А. Ружниковой и соавт. [5] больным неоперабельным местнораспространенным РЖ проводили либо стандартно рекомендуемую химиотерапию сочетанием цисплатина и 5-фторурацила (n=32), либо последовательную ХЛТ с дозой облучения 60–64 Гр и такой же схемой лекарственного лечения (n=32). Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 8,8 (95% ДИ 6,5–11,1) мес против 6,5 (95% ДИ 3,9–9,2) мес, p=0,003, риск прогрессирования снижался в 2 раза, ОР 0,48, 95% ДИ 0,23–0,96, p=0,039 по сравнению с химиотерапией. В более позднем анализе обнаружено преимущество ХЛТ по критерию общей выживаемости: медиана составила 13,6 (95% ДИ 9,4–23,6) против 10,9 (95% ДИ 6,4–16,3) месяцев, $\chi^2=4,61$, p=0,032 для групп ХЛТ и ХТ соответственно. Более

3 лет были живы 19% сравнительно с 0% в группе ХТ [25]. Два опубликованных на настоящий момент контролируемых рандомизированных исследования обладают низкой мощностью (уровень доказательности IIb), требуется большее число наблюдений.

Выбор GTV/CTV полностью аналогичен таковому при предоперационном облучении. Следует учитывать, что большинство больных местнораспространенным РЖ, которым предлагается лечебная радиотерапия, имеют выраженную сопутствующую патологию, и выбор облучаемого объема (как GTV/CTV, так и PTV) должен быть сделан с учетом рисков, ассоциированных с воздействием на внутренние органы. Отступы на PTV будут обсуждены ниже.

Выбор доз и режимы фракционирования при облучении неоперабельного РЖ широко варьируют в связи с большой гетерогенностью группы больных, которым показано это лечение. Возможные режимы представлены ниже:

— СОД 40–45 Гр (в режиме традиционного фракционирования, по 1,8–2 Гр ежедневно 5 раз в неделю) фотонами высокой энергии с одновремен-

ной химиотерапией; в дальнейшем возможен буст на GTV 5,4–10 Гр;

— при последовательной ХЛТ либо самостоятельной ЛТ суммарная доза облучения при условии сокращения объемов облучения после СОД=40–48 Гр может быть повышена до 60–64 Гр;

— облучение в режиме ускоренного гиперфракционирования по 1,3 Гр дважды в день с межфракционным интервалом 5–6 часов до суммарной дозы 52 Гр с бустом на GTV+2–3 см до суммарной дозы 60–65 Гр в сочетании с последовательной химиотерапией показало хорошую переносимость. При этом 7-летняя выживаемость составила 19% [26];

— оптимальная доза ЛТ для паллиативного лечения (купирования дисфагии, хронического кровотечения) не установлена. Дистанционное облучение в дозе 30 Гр за 10 фракций приводило к облегчению симптомов у 54, 25 и 25% больных с кровотечением, болью и обструкцией [23].

2. Факторы, влияющие на выбор отступов для PTV. При определении PTV необходимо учитывать интра- и межфракционное смещение CTV. Применение системы визуально-ориентированной радиотерапии (Image-guided radiation therapy, IGRT) с ежедневной проверкой позиционирования

движение могут быть уменьшены до 0,3 см, 0,2 см и 0,3 см в краниокаудальном, латеральном и переднезаднем направлении [30]. Для максимального воспроизведения укладки пациента рекомендуется облучение проводить в одно и то же время, на голодный желудок (стакан воды внутрь за несколько минут до сеанса), а также в течение всего курса использовать термопластическую маску на область грудной стенки и живота.

Однако IGRT не позволяет устранить погрешность, связанную с внутрифракционным движением опухоли (и критических органов), во время каждого сеанса лучевой терапии. Степень внутрифракционного движения опухоли является основой для формирования отступов между CTV и ITV, которые могут быть определены также на основе системы IGRT. Внутрифракционное движение следует учитывать независимо для конкретной локализации опухоли и индивидуально для каждой системы иммобилизации пациента. Наиболее существенный вклад в ITV вносит движение мишени, обусловленное дыханием и движением диафрагмы. При сравнении КТ-сканов, сделанных на вдохе и на выдохе при свободном (не форсированном) дыхании, смещение CTV, по данным разных авторов, достигало 22,7, 9,9 и 13,7 мм (табл. 3).

Таблица 3

Внутрифракционное движение CTV при раке желудка, связанное с дыхательными движениями

Автор	Краниокаудальное движение, мм	Переднезаднее движение, мм	Латеромедиальное движение, мм
Wysocka и соавт. (2010) [31]	16,4	8,8	1,7
Hu и соавт. (2012) [32]	11,1	5,5	1,9
Watanabe и соавт. (2008) [33]	22,7	13,8	9,9

пациента на линейных ускорителях с использованием ортовольтных рентгеновских изображений в 2D либо в трехмерном режиме позволяет минимизировать геометрическую погрешность, вызванную межфракционным движением мишени. Таким образом уменьшается размер систематических и случайных (случайных) межфракционных ошибок укладки, что позволяет минимизировать отступ между CTV (ITV) и PTV [27]. При этом четкое определение отступов между ITV и PTV на основе межфракционного движения мишени особенно важно в отделениях лучевой терапии, где нет системы IGRT.

Некоторые авторы, основываясь на клиническом опыте, предлагали отступы в пределах от 0,5 до 1 см вокруг ITV, но эти отступы не были подтверждены расчетами [19, 28]. Недавно опубликованные данные об отступах на PTV для РЖ указывали на то, что эти отступы должны быть асимметричны и различны для фронтальной плоскости (ось X), краниокаудальной плоскости (ось Y) и переднезадней плоскости (ось Z) [29]. Следует учитывать, что отступ вдоль оси Y при ЛТ без IGRT обычно намного превышает 1 см. В условиях применения системы IGRT отступы на PTV для учета погрешности на межфракционное

Различные методики разработаны для решения этой проблемы. В клинике Архангельского областного онкологического диспансера внедрена методика облучения на задержке дыхания с помощью системы ABC (Active Breath Co-ordinate), разработанной компанией Elekta. Эта система, состоящая из турбинного спирометра и дисплеев, воспроизводящих графически дыхательные движения, позволяет комфортно для пациента проводить предлучевую подготовку и облучение. Пучок включается только при задержке дыхания на высоте неглубокого вдоха, максимальная продолжительность которой может варьировать от 8 до 30 секунд, в зависимости от дыхательных резервов больного (рисунок).

В результате существенно сокращается отступ на ITV. Так, по данным Hu и соавт. [32], при применении системы ABC на задержке дыхания смещение мишени во время сеанса облучения составило 2,2, 1,1 и 1,7 мм против 11,1, 1,9 и 5,5 мм в краниокаудальном, латеро-медиальном и переднезаднем направлениях при свободном дыхании.

Другой подход, gating, или облучение больного на свободном дыхании с включением пучка на определенной фазе дыхания, привел к уменьшению PTV



Рисунок. Система активной координации дыхания (Active Breath Co-ordinator, ABC) Elekta, предназначенная для облучения на задержке дыхания. Больной, подключенный к системе, может самостоятельно регулировать глубину вдоха с помощью монитора, что обеспечивает высокую воспроизводимость положения СТВ. Это позволяет существенно сократить отступы на ITV при ЛТ по поводу злокачественных опухолей, анатомически расположенных близко к диафрагме

на 11% [34]. В клинике при использовании систем IGRT и ABC и при качественной иммобилизации мы практикуем отступы на PTV, уменьшенные до 8 мм краиникаудальной проекции и до 5–6 мм в переднезаднем и латеромедиальном направлении. В настоящее время нет данных о дыхательной вариабельности положения СТВ в его верхних и нижних отделах, но можно предполагать, что лимфоузлы 13–16 групп мобильны в меньшей степени в силу их удаленности от диафрагмы.

В отсутствие средств, позволяющих оценить смещение мишени между сеансами и во время облучения, рекомендуется отступ на PTV 1,5 см во все стороны от СТВ [19]. Тем не менее в целом выбор отступа должен быть компромиссом между объемом опухолевого поражения с ее субклиническим распространением и риском радиационного поражения здоровых тканей, что подразумевает не только оценку общего состояния больного, но и расчет ограничений дозы по гистограммам дозы-объема.

Ниже приведены ограничения дозы, рекомендованные на основе клинических исследований и консенсусов (табл. 4).

В целом, рекомендации QUANTEC и NCCN близки друг к другу, но видна тенденция к уменьшению уровня критических доз в облучаемых здоровых органах в недавно изданных рекомендациях NCCN.

Выводы. Дистанционная ЛТ в настоящее время является важным компонентом лечения рака желудка. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями, она может быть использована в послеоперационном периоде, перед операцией и самостоятельно, с лечебной и паллиативной целью. Однако многие доказательства из исследований, послужившие основой этих рекомендаций, были

получены при использовании конвенциональных двухмерных режимов облучения. В связи с переходом ЛТ на новый технологический уровень, предусматривающий использование конформных, интенсивно-модулированных режимов, требуется пересмотр показаний, доз и режимов дистанционного облучения.

Объемы облучения при РЖ, вне зависимости от цели ЛТ, всегда значимы. Клинический объем мишени должен включать весь желудок либо большую его часть, а также пораженные лимфоузлы и элективные зоны лимфооттока. В отсутствие средств, позволяющих оценить смещение мишени между сеансами и во время облучения, рекомендуется отступ на PTV 1,5 см во все стороны от СТВ. Это, даже при использовании конформных методик ЛТ, может привести к повышению риска повреждения нормальных тканей. К числу таких радиационно-уязвимых тканей относят легкие, спинной мозг, тонкий кишечник,

Таблица 4

Ограничения дозы ионизирующей радиации на здоровые ткани при конформной радиотерапии по поводу рака желудка

Критический орган	QUANTEC [35]	NCCN v. 2.2018 [14]
Легкие	$V_{20\text{Гр}} \leq 30\%$	$V_{20\text{Гр}} \leq 30\%$; средняя доза ≤ 20 Гр*
Спинальный мозг	$D_{\text{max}} < 50$ Гр	$D_{\text{max}} \leq 45$ Гр
Тонкий кишечник	$V_{45\text{Гр}} \leq 195$ см ³	$V_{45\text{Гр}} \leq 195$ см ³
Сердце	$V_{25\text{Гр}} \leq 10\%$	$V_{30\text{Гр}} \leq 30\%$
Почка	$V_{12\text{Гр}} \leq 55\%$ $V_{20\text{Гр}} \leq 32\%$ $V_{23\text{Гр}} \leq 30\%$ $V_{28\text{Гр}} \leq 20\%$	$V_{20\text{Гр}} \leq 33\%$; средняя доза < 18 Гр**
Печень	Средняя доза < 28 Гр	$V_{30\text{Гр}} \leq 33\%$; средняя доза < 25 Гр

* — Объем облучения и доза на легкие должны быть сведены к минимуму. Ограничения были экстраполированы из исследований по лучевой терапии других опухолей. ** — Оцениваются по отдельности.

сердце, почки, печень. При планировании современной ЛТ по поводу РЖ конечный облучаемый объем строится с обязательным учетом риска их поражения. Установлены предельные дозы на эти органы и ткани, определяемые по гистограммам дозы-объема.

Стратегии, направленные на снижение облучаемого объема, включают:

— ограничения СТВ в зависимости от расположения первичной опухоли в желудке: при проксимальных опухолях в этот объем не включают антральный/пилорический отделы желудка и дистальные лимфатические узлы 5, 6 и 12–18 групп. И наоборот, при дистальных опухолях не облучают проксимальный отдел желудка и соответствующие лимфоузлы;

— для уменьшения размера межфракционных ошибок при укладке необходимо использовать систему визуально-ориентированной радиотерапии, которая, в сочетании с надежной и воспроизводимой

фиксацией пациента (вакуумные матрасы, термопластик) позволяет уменьшить отступ между ITV и PTV до 0,2–0,3 см;

— интрафракционное движение опухоли, связанное с дыханием, может быть существенно уменьшено при использовании облучения на задержке дыхания. Соответственно, ITV может быть уменьшен до 0,2–0,3 см;

— отступы на PTV, особенно при отсутствии IGRT и ABC, должны быть асимметричны: максимальные в краниокаудальной проекции, меньше в медиолатеральном и переднезаднем направлениях.

Существуют нерешенные вопросы при использовании современной радиотерапии при РЖ.

Неизвестно, способно ли увеличение дозы в мишени при условии соблюдения приемлемого уровня токсичности в здоровых тканях улучшить противоопухолевый эффект и прогноз, есть ли резервы повышения эффективности ЛТ при ее сочетании с новыми методами лекарственного лечения, включая не только химиопрепараты, но и таргетную терапию и иммунотерапию. Возможно ли дальнейшее безопасное уменьшение опухолевого объема за счет селективного снижения отступов на СТВ? Так ли необходим одинаковый отступ на ITV в отделах СТВ, близких и далеких от диафрагмы? Авторы надеются, что ответы на эти и другие вопросы будут даны в исследованиях, проведенных в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 725–730. PMID: 11547741.
- Нечаева М.Н., Харитонов Ю.Н., Левит М.Л., Вальков М.Ю. Предоперационная лучевая терапия при раке желудка: анализ собственных отдаленных результатов и обзор литературы // *Вестник РНЦРР*. 2015. Т. 15, № 1. Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/nechaeva_v15.htm. [Nechaeva M.N., Haritonov Yu.N., Levit M.L., Val'kov M.Yu. Predoperacionnaya lucheovaya terapiya pri rake zheludka: analiz sobstvennyh otdalennykh rezul'tatov i obzor literatury. *Vestnik RNCRR*, 2015, Vol. 15, No. 1. Rezhim dostupa: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/nechaeva_v15.htm (In Russ.)].
- Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B. et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42. P. 929–934.
- Wydanski J., Suwinski R., Poltorak S. et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study // *Radiother. Oncol.* 2007. Vol. 82. P. 132–136.
- Ружникова А.А., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: проспективный анализ выживаемости // *Вестник РНЦРР*. 2013. Т. 13. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1_v13.htm. [Ruzhnikova A.A., Asahin S.M., Val'kov M.Yu. Himioluchevoe lechenie mestno-rasprostrannogo neoperabel'nogo raka zheludka: prospektivnyj analiz vyzhivaemosti. *Vestnik RNCRR*, 2013, Vol. 13, URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1_v13.htm (In Russ.)].
- Saikawa Y., Kubota T., Kumagai K. et al. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 71. P. 173–179.
- Wydanski J., Grabinska K., Polanowski P. et al. Radiotherapy and chemoradiotherapy as a novel option for the treatment of locally advanced inoperable gastric adenocarcinoma: A phase II study // *Mol. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 2. P. 1150–1154.
- Wang X., Li G., Zhang Y. et al. Single-arc volumetric-modulated arc therapy (sVMAT) as adjuvant treatment for gastric cancer: dosimetric comparisons with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) // *Med. Dosim.* 2013. Vol. 38. P. 395–400.
- Drabik D.M., MacKenzie M.A., Fallone G.B. Quantifying appropriate PTV setup margins: analysis of patient setup fidelity and intrafraction motion using post-treatment megavoltage computed tomography scans // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. P. 1222–1228.
- Shridhar R., Dombi G.W., Weber J., et al. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis // *Am. J. Clin. Oncol.* 2012. Jun. Vol. 35 (3). P. 216–221. doi: 10.1097/COC.0b013e31820dbf08.
- Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G. et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection // *J. Clin. Oncol.* 2012. Jul. 1. Vol. 30 (19). P. 2297–2299.
- Park S.H., Sohn T.S., Lee J. et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (28). P. 3130–3136.
- Seyedin S., Wang P.C., Zhang Q., Lee P. Benefit of adjuvant chemoradiotherapy for gastric adenocarcinoma: A SEER population analysis // *Gastrointest. Cancer Res.* 2014. Vol. 7 (3–4). P. 82–90.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Gastric cancer. Version 2.2018. интернет-ресурс. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. (дата обращения 26.07.2018).
- Willett C.G., Gunderson L.L. Stomach // *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 1318–1335.
- Tepper J.E., Gunderson L.E. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* 2002. Vol. 12. P. 187–195.
- Вальков М.Ю., Конин В.А., Ружникова А.А. Рак желудка // *Терапевтическая радиология. Национальное руководство* / под ред. А. Д. Каприна, Ю. С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 357–374. [Val'kov M.Yu., Konin V.A., Ruzhnikova A.A. Rak zheludka. *Terapevticheskaya radiologiya. Nacional'noe rukovodstvo* / pod red. A.D. Kaprina, Yu.S. Mardynskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2018, pp. 357–374 (In Russ.)].

18. Wo J.Y., Yoon S.S., Guimaraes A.R. et al. Gastric lymph node contouring atlas: A tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer // *Practical radiation oncology*. 2013. Vol. 3. e11–19.
19. Matzinger O., Gerber E., Bernstein Z. et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach // *Radiother. Oncol.* 2009. Vol. 92. P. 164–175.
20. Fiorica F., Cartei F., Enea M. et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data // *Cancer Treatment Reviews*. 2007. Vol. 33, No 8. P. 729–740.
21. Skoropad V.Y., Berdov B.A., Mardynski Y.S. et al. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer // *European Journal of Surgical Oncology*. 2000. Vol. 26 (8). P. 773–779.
22. Chaw C.L., Niblock P.G., Chaw C.S., Adamson D.J. The role of palliative radiotherapy for haemostasis in unresectable gastric cancer: a single-institution experience // *Ecancermedicalscience*. 2014. Jan. 10. Vol. 8, No 384. doi: 10.3332/ecancer.2014.384. eCollection 2014.
23. Tey J., Choo B.A., Leong C.N., et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era // *Medicine (Baltimore)*. 2014. Nov. Vol. 93 (22). e118. doi: 10.1097/MD.000000000000118.
24. Вальков М.Ю., Петелин Г.И., Мардынский Ю.С. и др. Лучевая терапия до условно радикальной дозы в лечении больных местнораспространенным неоперабельным раком желудка // *Российский онкологический журнал*. 2008. № 3. С. 29–34. [Val'kov M.Yu., Petelin G.I., Mardynskij Yu.S. et al. Luchevaya terapiya do uslovno radikal'noj dozy v lechenii bol'nyh mestno-rasprostrannym neoperabel'nyh rakom zheludka. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*, 2008, No. 3, pp. 29–34 (In Russ.)].
25. Ружникова А.А., Литинский С.С., Вальков М.Ю. Химиолучевая терапия с облучением до лечебной дозы улучшает выживаемость больных неоперабельным местно-распространенным раком желудка: отдаленные результаты рандомизированного исследования // *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*: Вып. XXXVI. Архангельск: Изд-во СГМУ, 2016. № 1. С. 77–81. [Ruzhnikova A.A., Litinskij S.S., Val'kov M.Yu. Himioluchevaya terapiya s oblučenijem do lechebnoj dozy uluchshaet vyzhivaemost' bol'nyh neoperabel'nyh mestno-rasprostrannym rakom zheludka: otдалennye rezul'taty randomizirovannogo issledovaniya. *Bulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*: Вып. XXXVI. Arhangel'sk: Izd-vo SGMU, 2016, No. 1, pp. 77–81 (In Russ.)].
26. Литинский С.С., Ружникова А.А., Ружников А.О., Вальков М.Ю. Ускоренное гиперфракционирование дозы в лучевом лечении неоперабельного местнораспространенного рака желудка // *Сибирский онкологический журнал*. 2015. № 2. С. 23–30. [Litinskij S.S., Ruzhnikova A.A., Ruzhnikov A.O., Val'kov M.Yu. Uskorennoe giperfrakcionirovanie dozy v luchevoem lechenii neoperabel'noo mestnorasprostrannennogo raka zheludka. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2015, No. 2, pp. 23–30 (In Russ.)].
27. Perkins C.L., Fox T., Elder E. et al. Image-guided radiation therapy (IGRT) in gastrointestinal tumors // *JOP*. 2006. Vol. 7. P. 372–81.
28. Wydmański J., Mohanti B.K. An appraisal of radiation therapy techniques for adjuvant and neoadjuvant therapy in gastric cancer // *J. Radiother. Pract.* 2008. Vol. 7. P. 67–75.
29. Namysl-Kaletka A., Wydmański J., Tukiendorf A., et al. Influence of interfraction motion on margins for radiotherapy of gastric cancer // *Br. J. Radiol.* 2015. Vol. 88. P. 1048–1052.
30. Leszczyńska P., Leszczyński W., Wydmański J. et al. Delineation of Margins for the Planning Target Volume (PTV) for Image-Guided Radiotherapy (IGRT) of Gastric Cancer Based on Intrafraction Motion // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017. Vol. 18 (1). P. 37–41.
31. Wysocka B., Kassam Z., Lockwood G. et al. Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77 (1). P. 53–59.
32. Hu W., Ye J., Wang J., Xu Q., Zhang Z. Incorporating breath holding and image guidance in the adjuvant gastric cancer radiotherapy: a dosimetric study // *Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 20, No 7. P. 98.
33. Watanabe M., Isobe K., Takisima H. et al. Intrafractional gastric motion and interfractional stomach deformity during radiation therapy // *Radiother. Oncol.* 2008. Vol. 87 (3). P. 425–431.
34. Van der Geld Y.G., Senan S., van Sörnsen de Koste J.R. et al. A four-dimensional CT-based evaluation of techniques for gastric irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69 (3). P. 903–909.
35. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010. Vol. 76 (3 suppl.). P. S10–S19.

Поступила в редакцию: 14.09.2018 г.

Контакт: Конин Владимир Алексеевич, vol661581@yandex.ru

Сведения об авторах:

Конин Владимир Алексеевич — заведующий отделением радиотерапии №1 ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; 163061 Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145А; e-mail: vol661581@yandex.ru;

Вальков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163060, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51; врач ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; e-mail: m.valkov66@gmail.com;

Литинский Сергей Сергеевич — врач отделения лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

Валькова Людмила Евгеньевна — ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163060, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51; врач ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; 163061 Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145А;

Ружникова Анна Алексеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163060, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51; врач ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; 163061 Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145А.