

Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия в лечении больных раком легкого

Т.Н. Борисова[✉], e-mail: tborisova111@gmail.com, А.В. Назаренко, К.К. Лактионов, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, В.В. Бредер, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, А.А. Федорова, Д.Т. Маринов, Н.А. Мещерякова, С.М. Иванов, С.С. Герасимов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Введение. Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) больных раком легкого I–II стадии в настоящее время является методом выбора для лечения функционально неоперабельных пациентов. Однако остается ряд нерешенных вопросов, связанных с прогнозированием эффективности лечения и частоты осложнений, и интеграция в процесс планирования и лечения новых технологий позволяет расширить поиск предиктивных факторов.

Материалы и методы. С 2014 г. проведена СРТ 42 больным раком легкого клинической I–IIa стадии (сT1N0M0 – 16 больных, сT2N0M0 – 26 больных). Большинство пациентов (38) признаны функционально неоперабельными в связи с сопутствующей патологией, 4 условно-операбельных больных отказались от операции. У 11 пациентов в анамнезе имелись первично-множественные опухоли, у 3 больных определялись центральные формы рака легкого. При планировании применялась методика 4D КТ–ИТВ. Использованные варианты фракционирования: 10 Гр x 5 фракций (n = 29) и 7 Гр x 8 фракций (n = 13) – BED = 100 Гр.

Результаты. При медиане прослеженности 32 мес. (диапазон 6–56 мес.) 3-летний локальный контроль составил 94%. При прогрессировании наблюдалось регионарное и отдаленное метастазирование. Изолированных локальных рецидивов не отмечено. Общая 3-летняя выживаемость – 74% (95% ДИ, 60–90), 3-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 84% (95% ДИ, 71–98). При однофакторном анализе выявлено достоверное прогностическое влияние режима фракционирования (p = 0,04) и близкое к достоверности влияние исходного уровня SUV_{max} (p = 0,07). Легочная токсичность 3-й степени отмечена у 4 (9%) пациентов, один пациент с опухолью центральной локализации умер от легочного кровотечения (токсичность 5-й степени). Боли в области грудной стенки 3-й степени отмечены у 3 (7%) пациентов, у двух из которых произошел бессимптомный перелом ребра.

Выводы. При современных подходах к планированию и реализации СРТ необходим поиск дополнительных предикторов эффективности и токсичности лечения. Предикторными факторами эффективности могут являться режим подведения суммарной дозы и исходный SUV_{max} опухоли.

Ключевые слова: стереотаксическая радиотерапия, рак легкого, общая выживаемость, опухоль-специфическая выживаемость, лучевая токсичность, предикторные факторы

Для цитирования: Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Лактионов К.К., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Бредер В.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Федорова А.А., Маринов Д.Т., Мещерякова Н.А., Иванов С.М., Герасимов С.С. Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия в лечении больных раком легкого. *Медицинский совет.* 2020;(20):150–156. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-150-156.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stereotactic hypofractionative radiotherapy in the treatment of patients with lung cancer

Tatiana N. Borisova[✉], e-mail: tborisova111@gmail.com, Aleksey V. Nazarenko, Konstantin K. Laktionov, Sergey I. Tkachev, Sevil B. Alieva, Valeriy V. Breder, Oxana P. Trofimova, Valeriya V. Glebovskaya, Anna A. Fedorova, Dimitri T. Marinov, Nadezhda A. Meshcheriakova, Stanislav M. Ivanov, Sergey S. Gerasimov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Nowadays the stereotactic radiotherapy (SRT) of patients with clinical stage I-II lung cancer is the choice of the treatment modality for functionally inoperable patients. It shows safety and high efficiency in reaching the local control. Though there is a range of unsolved issues connected with the prediction of treatment efficiency and frequency of complications, an integration of new technologies in the planning and treatment process allows to widen the search of the predictive factors.

Materials and methods. Since 2014, 42 patients (T1N0M0 – 16 patients, T2N0M0 – 26 patients) with clinical stage I-IIa lung cancer have underwent SRT. The majority of patients (38) have been recognized as functionally inoperable due to the concurrent broncho-pulmonary pathology, 4 conditionally operable patients have refused an operation. 11 patients had the primary multiple tumors in their anamneses, 3 patients had a central tumor. Used dose fractionation options were: 10 Gy x 5 fractions (n = 29) and 7 Gy x 8 fractions (n = 13) – BED = 100 Gy.

Results. The median follow-up was 32 months (range 6–56 months). The 3-year local control was 94%. The isolated local recurrences were not registered. Overall 3-year survival rate was 74% (95% CI, 60–90) and a 3-year tumor-specific survival rate – 84% (95% CI, 71–98). During one-factor analysis a reliable influence on the prognosis of the fractionation regimen (p = 0,04)

and, close to reliability, the initial SUV_{max} level influence ($p = 0,07$) were revealed. Grade 3 pulmonary toxicity was observed in 4 (9%) patients, one patient with a Central tumor died from pulmonary hemorrhage (grade 5 toxicity). Grade 3 chest pain was observed in 3 (7%) patients, two of them had a rib fracture.

Conclusions. With modern approaches to SRT treatment planning and delivery there should be a search for additional treatment efficiency and toxicity predictors. The total dose delivery regimen and initial tumor SUV_{max} can be predictive efficiency factors, while the pulmonary tissue volume can be a predictive toxicity factor.

Keywords: stereotactic radiotherapy, lung cancer, overall survival, disease-specific survival, radiation toxicity, predictor factors

For citation: Borisova T.N., Nazarenko A.V., Laktionov K.K., Tkachev S.I., Alieva S.B., Breder V.V., Trofimova O.P., Glebovskaya V.V., Fedorova A.A., Marinov D.T., Meshcheriakova N.A., Ivanov S.M., Gerasimov S.S. Stereotactic hypofractionative radiotherapy in the treatment of patients with lung cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):150–156. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-150-156.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год во всем мире от рака легкого умирает столько же людей, сколько от рака предстательной железы, молочной железы и толстой кишки вместе взятых – до 1,6 млн смертей [1]. При имеющейся неблагоприятной тенденции увеличения частоты распространенных форм рака легкого, лишь у 15% больных имеется процесс, ограниченный первичной опухолью легкого на момент постановки диагноза [2]. Основные трудности при планировании лечения больных I–II стадии рака легкого обусловлены значимой сопутствующей патологией и пожилым возрастом. Это означает снижение на 15–20% числа больных, способных перенести оперативное лечение, когда, помимо стандартной лобэктомии, у 5–15% пациентов необходимо выполнение билобэктомии и еще у 4–15% – пневмонэктомии [3].

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) представляет собой высокоточную лучевую терапию с использованием крупных доз за небольшое количество фракций. По данным Американского общества радиационной онкологии (ASTRO), частота выполнения СРТ в возрастной группе 60 лет составляет 11% и возрастает до 39% в возрастной группе 90 лет ($p < 0,001$). При этом показатель общей 2-летней выживаемости больных, получивших СРТ, увеличился с 2004 по 2011 г. с 39 до 58% ($p < 0,001$) [4, 5].

Подведение аблативных доз, превышающих толерантность окружающих структур, требует высокой степени прецизионности, значительного градиента дозы, технологических инструментов компенсации движения опухоли, «риск-адаптивных» доз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2014 г. получили СРТ и находились под наблюдением 42 больных раком легкого клинической I–IIa стадии. Цитологическое или гистологическое подтверждение немелкоклеточного рака легкого было получено с использованием трансторакальных пункций и эндоскопических биопсий. Определение стадии процесса проводилось с использованием компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов и лимфоузлов и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Часть больных (11–26%) имели в анамнезе изле-

ченную ранее злокачественную опухоль (первично-множественные злокачественные опухоли) без проведения лучевой терапии на область грудной клетки.

Тактика лечения выработывалась на мультидисциплинарном консилиуме, 38 пациентов признаны неоперабельными по медицинским показаниям, 4 условно-операбельных больных отказались от оперативного лечения. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение.

Для планирования лучевой терапии всем пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация и выполнялась четырехмерная компьютерная томография, связанная с контролем дыхания (4D-КТ) для оценки движения опухоли. Синхронизация по дыханию осуществлялась с использованием «метода ITV» (внутренний объем мишени – Internal Target Volume).

Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся по данным КТ в «легочном окне» и при необходимости (прилегание плотных анатомических структур) – в «мягкотканном окне». Дополнительных расширений объема мишени на микроскопическое распространение не выполнялось: таким образом, объем GTV был равен объему STV.

Внутренний объем мишени (ITV), представляющий собой пространство, занимаемое опухолью во время всего дыхательного цикла, определялся из набора данных 4D-КТ. Планируемый объем мишени (PTV) создавался вокруг ITV путем равномерного добавления 0,5 см в аксиальном и продольном направлениях.

В процессе лечения использовалась радиотерапия, корректируемая по изображениям (Image Guided Radiation Therapy – IGRT), как визуально-управляемый способ верификации позиционирования.

Использовались дозы 50 Гр за 5 фракций и 56 Гр за 8 фракций в зависимости от расположения опухоли относительно паренхиматозных и полых органов. Ограничения дозы на критические органы основывались на данных отчета Американской ассоциации медицинских физиков.

Контрольное обследование, включающее физикальный осмотр и КТ грудной клетки, выполнялось в сроки 8 нед., 16 нед., затем каждые 3 мес. в течение 2 лет и в дальнейшем каждые 6 мес. Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). При появлении симптомов легочной токсичности выполнялось

рентгенологическое и/или внеплановое КТ-исследование органов грудной клетки. При зафиксированном прогрессировании по данным КТ выполнялась ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ с оценкой метаболической активности по критериям PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors). Токсичность в течение 1 года после лечения оценивалась с использованием шкалы NCI-CTCAE v. 4,03 при каждом контрольном обследовании и/или при появлении жалоб.

Основными конечными точками исследования были оценка локального контроля, 3-летняя общая выживаемость, 3-летняя опухоль-специфическая выживаемость, токсичность лечения в течение 1 года.

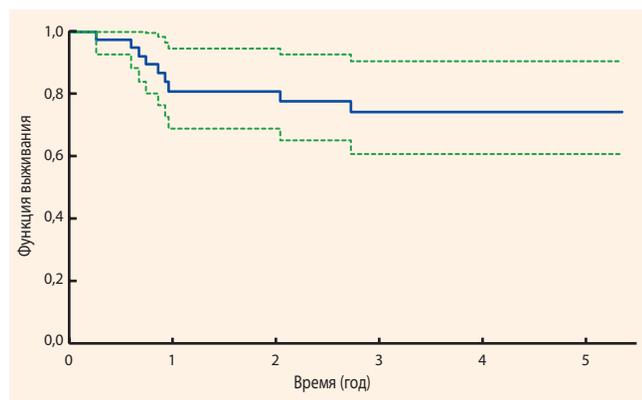
РЕЗУЛЬТАТЫ

С января 2014 г. лечение в объеме СРТ получили 42 больных раком легкого I–IIa клинической стадии (cT1N0M0 – 16 больных, cT2N0M0 – 36 больных). Возраст больных превышал 55 лет, большинство были мужчины (соотношение 3:1) с длительным стажем курения. Функциональная неоперабельность в большинстве случаев (38 больных – 90%) обуславливалась бронхолегочными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) II–III степени тяжести по критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2007) и бронхиальной астмой средней и тяжелой степени по критериям GINA (Global Initiative for Asthma, 2006). У 3 пациентов отмечалась сочетанная патология: бронхолегочная, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная. Еще 4 пациента отказались от предложенного оперативного лечения.

У 10 больных рак легкого явился метакронной и у 1 больной синхронной первично-множественной опухолью (ПМЗО): из них у 3 больных в анамнезе был рак контрлатерального легкого, излеченный хирургическим методом 5, 7 и 12 лет назад, и у 1 больной диагностирован синхронный рак обоих легких, по поводу чего выполнена верхняя лобэктомия слева за 4 мес. до СРТ на опухоль правого легкого.

В большем числе наблюдений опухоль представлена аденокарциномой (64%), по локализации чаще периферической формой (93%), средний диаметр опухоли по данным КТ составил $3,26 \pm 1,14$ см (табл. 1).

- **Рисунок 1.** Общая выживаемость больных после СРТ
- **Figure 1.** Overall survival rate of patients after SRT



- **Таблица 1.** Характеристики 42 пациентов, получивших СРТ
- **Table 1.** Characteristics of 42 patients who received SRT

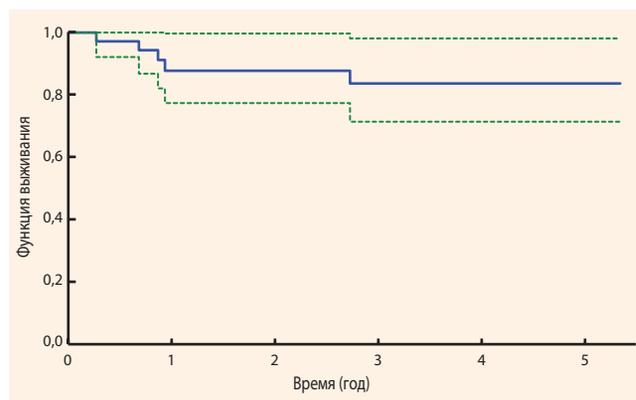
Характеристики пациентов (n = 42)	
Пол	Мужчин – 32 Женщин – 10
Возраст (лет)	Медиана – 65,5 Диапазон – 56–86
Соматический статус (ECOG)	(0–1) – 28 (2–3) – 14
ПМЗО	11
Объем легких (см ³)	Медиана – 4011 Диапазон – 2200–8299
Фракционирование	10 Гр x 5 фракций – 28 7 Гр x 8 фракций – 14
Характеристики опухоли	
Стадия	cT1N0M0 – 16 cT2N0M0 – 26
Гистологический подтип	Аденокарцинома – 27 Плоскоклеточный – 9 Не определено – 6
Локализация	Периферическая – 39 Центральная – 3
РТV (см ³)	Медиана – 63,42 Диапазон – 13,22–201,8
SUV _{max}	Медиана – 8,102 Диапазон – 4,36–23,02

ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа, ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли, GTV – макроскопический объем опухоли, РТВ – планируемый объем мишени, SUV_{max} – максимальное стандартизованное значение поглощения.

При медиане прослеженности 32 мес. (диапазон 6–56 мес.) 3-летний локальный контроль составил 94%. У 28 (67%) пациентов подтверждена полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия по данным КТ и ПЭТ/КТ.

Общая 3-летняя выживаемость в группе больных, получивших СРТ, составила 74% (95% ДИ, 60–90) (рис. 1), 3-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 85% (95% ДИ, 71–98) (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Опухоль-специфическая выживаемость
- **Figure 2.** Tumor-specific survival rate



От прогрессирования болезни умерло 4 (9%) пациентов. Медиана времени до прогрессирования – 14 мес. (диапазон 10–39 мес.). Прогрессирование заболевания проявлялось в виде одновременного сочетания локального рецидива, регионального и отдаленного метастазирования. Медиана выживаемости при прогрессировании составила 7 мес. (диапазон 4–11 мес.).

За период наблюдения 7 больных умерли от причин, не связанных с основным заболеванием (осложнение лечения, вторая внелегочная опухоль, сопутствующая патология).

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения с использованием СРТ в группе 42 больных, выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

● **Таблица 2.** Однофакторный анализ. Влияние параметров на исход лечения

● **Table 2.** Single-factor analysis. Impact of parameters on treatment outcomes

Параметр	Число больных / Прогрессирование	Медиана	P-value
Пол			0,634
• Женщины	10 / 0		
• Мужчины	32 / 4		
Возраст (лет)		72,1	0,683
ПМЗО	11 / 0		0,264
SUV _{max}		8,102	0,07
Размер GTV(см ³)		22,03	0,664
Размер PTV(см ³)		63,42	0,77
Диаметр опухоли (см)		3,4	0,675
Фракционирование			0,04*
• 10 Гр x 5 фракций	28 / 4		
• 7 Гр x 8 фракций	14 / 0		

* Статистически достоверно.

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров, как возраст, пол, наличие ПМЗО, размеры опухоли и облучаемого объема с прогрессированием заболевания. В изучаемой группе имеется достоверная зависимость результатов СРТ от схемы фракционирования ($p = 0,04$). Также определена тенденция к достоверной связи между высоким уровнем SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ и неблагоприятным исходом лечения ($P = 0,07$).

Токсичность лечения 2-й и 3-й степени, оцененная в течение первого года, отмечена у 11 (26%) пациентов (табл. 3). Проявлялась она в большинстве случаев в виде лучевого пневмонита – 8 больных. Из них у 4 (9%) больных – легочная токсичность 2-й степени, не требующая специального медикаментозного лечения; у 4 (9%) больных – 3-й степени с необходимостью назначения противовоспалительной терапии. Клиническая картина острого лучевого пневмонита развивалась в среднем через 3–4 мес. после окончания облучения и проявлялась в виде

● **Таблица 3.** Лучевая токсичность 2–3-й степени после СРТ (шкала NCI-CTCAE v. 4,03)

● **Table 3.** 2nd-3rd degree radiation toxicity after SRT (NCI-CTCAE v. 4,03 scale)

Вид токсичности	Степень	Число больных (n = 11)
Пневмонит/Бронхолегочные геморрагические нарушения	2 степень	n = 4
	3 степень/5 степень	n = 4/1
Боль в грудной клетке	2 степень	0
	3 степень	n = 3

усиления кашля, нарастания одышки, лихорадки. Лечение включало кортикостероиды, антибиотики, ингаляции с 10%-ным раствором диметилсульфоксида, бронхолитические, муколитические, антиагрегантные, антигистаминные, противокашлевые средства, ориентируясь на индивидуальную клинко-рентгенологическую картину. После проводимого лечения острого пневмонита 3-й степени клинические проявления купированы в течение 25–30 дней от начала медикаментозной терапии.

Из 3 пациентов с лучевым пневмонитом 3-й степени один умер от легочного кровотечения через 11 мес. после СРТ (токсичность 5-й степени). Это 72-летний больной плоскоклеточным раком центральной локализации с тяжелым течением бронхиальной астмы, получивший лечение по схеме 7 Гр x 8 фракций с клинко-морфологической картиной полной регрессии опухоли и отсутствием клинических признаков легочной токсичности после лекарственной терапии на момент смерти.

У 3 (7%) пациентов через 3 мес. после облучения отмечено появление болевого синдрома в области грудной клетки, расцененного как токсичность 3-й степени, что требовало назначения нестероидных противовоспалительных, нейротропных, обезболивающих средств. Болевой синдром на фоне лечения был купирован во всех случаях, у 2 из этих больных в разные сроки (от 5 до 10 мес.) после облучения зафиксирован перелом ребра в зоне лучевой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

С 90-х гг. прошлого века в Госпитале Каролинска в Швеции принципы стереотаксической радиотерапии были впервые использованы для экстракраниальных локализаций, и этот вид терапии стал вариантом лечения опухолей небольших размеров, в т. ч. «ранних» форм рака легкого. С внедрением в клиническую практику СРТ популяционный анализ демонстрирует повышение общей выживаемости с 16 до 24 мес. в период между 2001 и 2009 гг. у пожилых функционально неоперабельных больных раком легкого I стадии [6].

Высокие показатели локального контроля после СРТ, достигающие 85–90% за 5 лет, позволяют рассматривать данный консервативный подход равноценным хирургическому. Но отмечено, что уровень общей и особенно болезнь-специфичной выживаемости после СРТ в долго-

срочной перспективе уступает хирургическим методам (показатель смертности на 3 года после хирургии и СРТ – 25,0% против 45,1%, $p = 0,001$) с более высокими показателями регионарных рецидивов после СРТ [7].

Первые рандомизированные исследования (III фаза) сравнения хирургического и лучевого лечения STARS и ROSEL, включавшие 58 пациентов, продемонстрировали лучшие результаты общей 3-летней выживаемости (95% против 79%, $p = 0,037$) в группе больных, получивших СРТ. Однако достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами не получено, и у половины больных с рецидивом после СРТ отмечено регионарное прогрессирование [8].

Такая тенденция к регионарному и отдаленному прогрессированию при высоких показателях локального контроля может свидетельствовать о клинической недооценке стадии процесса в лимфатических узлах на момент проведения СРТ и, как следствие, отсутствию лечебного воздействия на регионарные лимфоузлы, тогда как оперативное лечение включает систематическую лимфодиссекцию, послеоперационное морфологическое стадирование и при необходимости адъювантное лечение. Это является основной нерешенной проблемой методологии СРТ, ухудшающей результаты лечения. По данным хирургической клиники Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, внедрение систематической медиастинальной лимфодиссекции при I стадии НМРЛ нашло отражение в тенденции к уменьшению частоты прогрессирования опухоли и увеличению показателей 5-летней общей выживаемости с 41,1% до 62,4%, что связано с повышением радикализма лечения и точным послеоперационным стадированием [9]. В нашей группе больных все виды прогресса заболевания сопровождались регионарным прогрессированием, и ни в одном случае не отмечено изолированного локального рецидива, что позволяет думать о возможной недооценке распространенности процесса в регионарных лимфоузлах по данным КТ и ПЭТ/КТ. По данным различных авторов, число «скрытых» метастазов в лимфоузлы при стадировании по данным ПЭТ/КТ составляет от 16% до 25%, и основными независимыми прогностическими факторами их наличия являются размер первичной опухоли и уровень SUV_{max} в ней [10]. В наших наблюдениях в однофакторном анализе также отмечена тенденция корреляции уровня SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ с прогнозом заболевания.

По нашим данным, отсутствие в группе больных после СРТ случаев изолированного локального рецидива указывает на биологическую адекватность дозы, подведенной к опухоли. Об этом может свидетельствовать и полученная в однофакторном анализе значимость режима фракционирования дозы для прогноза заболевания.

Локальный контроль опухоли при СРТ отражает непосредственную эффективность метода, и исторически было исследовано множество схем фракционирования и уровней подводимой дозы. Onishi et al. пришли к заключению, что эффективность СРТ существенно выше при биологически эффективной дозе (BED-Biological Effective

Dose), превышающей 100 Гр с 5-летним локальным контролем 84% при $BED_{10} > 100$ Гр и 37% при $BED_{10} < 100$ Гр ($p < 0,001$), и в настоящее время $BED_{10} = 100$ Гр является пороговым минимумом для СРТ [11].

С учетом подводимых экстремально высоких биологически эффективных доз одну из основных проблем представляет угроза тяжелой лучевой токсичности после СРТ у больных, как правило, с исходно низкими соматическими показателями. Анализ результатов последних исследований позволяет правильно оценивать соотношение «польза – риск», т. к. чисто линейная зависимость «доза – реакция» поставлена под сомнение, и реакция после СРТ демонстрирует более сложный сценарий. Потенциальный риск используемых для СРТ высоких доз в недавнем исследовании продемонстрирован зависимостью между размером облучаемого объема и уровнем легочной токсичности при подведении дозы, составляющей $BED \geq 90$ Гр, тогда как при превышении пороговых $BED > 100$ Гр для риска возникновения тяжелого пневмонита уже теряют значимость параметры объема облучения [12]. При использовании режима фракционирования 18 Гр за 3 фракции ($BED = 150$ Гр) тяжелая легочная токсичность 3-й, 4-й степеней возникала у 16% больных с периферическими формами рака легкого после СРТ в исследовании II фазы RTOG 0236, но, как отмечают авторы, симптомы токсичности в большей степени связаны с первично низкими функциональными параметрами легких [13]. Однако неоднократные исследования не обнаружили корреляции исходно сниженных легочных показателей с возникновением легочной токсичности любой степени и риском смерти в течение 1 года после СРТ, тогда как кардиальная патология связана с более высоким риском смерти [14]. Таким образом, как и в общей популяции, больные раком легкого I–II стадии с тяжелой сердечной патологией имеют меньше шансов на длительное выживание после лечения, чем пациенты с нарушениями функции легких, и тяжелые бронхолегочные заболевания не должны являться причиной отказа в СРТ. В наших наблюдениях также все смерти, не связанные с опухолевым процессом, ассоциированы с сердечной патологией.

Для легких, являющихся тканью с параллельной функциональной структурой, способной компенсировать радиоиндуцированные повреждения, значимым параметром является объем облученной нормальной ткани, за пороговым уровнем которого можно ожидать стадию декомпенсации функций. Эти закономерности отражены в рекомендациях Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM), когда угроза лучевой токсичности определяется объемом легочной ткани, свободной от воздействия определенной дозы излучения (объем легочной ткани более 1500 см^3 не должен получить выше 12,5 Гр для 5 фракций СРТ – $V_{12,5} \text{ Гр} < 1500 \text{ см}^3$) [15].

Использование СРТ для опухолей легкого центральной локализации исторически сдерживалось угрозой фатальной лучевой токсичности за счет тесного прилегания органов средостения (трахея, бронхи, пищевод, сердце). В исследовании Timmerman et al. после СРТ в режиме 60 Гр за 3 фракции у 20% больных с центральными опухолями

отмечена токсичность выше 3-й степени, из них 6 умерли (токсичность 5-й степени). Самым сильным фактором прогноза лучевой токсичности в мультифакторном анализе явилась центральная локализация опухоли ($p = 0,004$), которая 11-кратно увеличивала риск возникновения тяжелой токсичности [16]. В наших наблюдениях у одного больного с опухолью центральной локализации после СРТ в режиме 7 Гр x 8 фракций через 3 мес. зафиксирована полная регрессия опухоли, однако через 11 мес. после лечения развилось аррозивное кровотечение, приведшее к смерти (токсичность 5-й степени). Патогенезом могла служить резорбция опухоли с формированием фиброзных тканей, местная иммуносупрессия на фоне длительного приема стероидов, при которой фиброзные изменения прикорневой зоны обеспечивают преобладание деструктивных процессов над репаративными возможностями с возникновением аррозивного кровотечения. Таким образом, продемонстрировано сочетание нескольких факторов риска терапии, приведшее к возникновению токсичности 5-й степени, и в настоящее время центральная локализация опухоли рассматривается как жесткое условие использования риск-адаптивных доз при СРТ.

Хирургические вмешательства на грудной клетке, особенно торакотомия, давно признаны одними из наиболее травматичных, приводящие к развитию хронического болевого синдрома. Выраженная боль, связанная с торакотомией, сопровождается гиповентиляцией, нарушением пассажа мокроты и предрасполагает к развитию ателектазов и пневмонии, поскольку пациент избегает активного использования дыхательной мускулатуры. В то время как большинство пациентов после хирургического лечения испытывают боль в области грудной стенки, связанную с инвазивностью метода, после СРТ у ряда больных отмечаются нейропатические боли разной степени интенсивности. У небольшого числа пациентов регистрируются спонтанные переломы ребер в зоне облучения периферической опухоли легкого, как правило, асимптомные. Авторы отмечают от 12 до 30% случаев переломов ребер в сроки от 1 до 4 лет после облучения. Прогностические факторы четко не определены, однако вероятность перелома ребер на срок 4 года при превышении максимальной

дозы на грудную стенку (D_{max}) 54 Гр составляет 47,7%, и значимым прогностическим фактором может явиться параметр V160 [17, 18]. Считается, что патогенетический механизм возникновения болей в грудной стенке отличается от такового при переломе ребер, однако болевой синдром может явиться предиктором последующего перелома. Грудная стенка рассматривается как важный орган риска при СРТ, однако консенсус по ограничению дозы на нее не был достигнут. Как правило, переломы ребер являются бессимптомными и не ухудшают качество жизни. В наших наблюдениях у 3 больных после облучения субплевральных опухолей отмечены боли в грудной клетке, и у двух из этих больных случайной находкой при плановом контрольном обследовании явился перелом ребра в зоне облучения. Малое число случаев не позволило оценить вклад клинических и дозиметрических параметров для риска возникновения этих нежелательных последствий СРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРТ является неинвазивной альтернативой оперативному лечению больных клинической I–II стадии НМРЛ с высокими показателями локального контроля и умеренной токсичностью. Возможность прогнозирования «скрытых» для ПЭТ/КТ метастазов в лимфоузлах средостения определяет важность поиска предикторных факторов их наличия. SUV_{max} можно считать одним из возможных объективных предикторов «скрытых» метастазов, обуславливающих раннее прогрессирование после СРТ. Суммарную дозу облучения и способ фракционирования можно считать прогностическими факторами эффективности лечения. Для риска возникновения лучевой токсичности в настоящее время окончательно не определены прогностические факторы, однако, придерживаясь ограничений на критические органы, реализовывая концепцию риск-адаптивных доз, возможно снизить уровень лучевой токсичности у соматически тяжелого контингента больных.



Поступила / Received 22.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 08.10.2020

Принята в печать / Accepted 05.11.2020

Список литературы / References

- Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
- Аксель Е.М., Давыдов М.И. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.; 2014. Akxel E.M., Davydov M.I. *Statistics on malignant tumours in Russia and CIS countries in 2012.* Moscow; 2014. (In Russ.)
- Pezzi C.M., Mallin K., Mendez A.S., Gau E.G., Putnam J.B. Jr. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2269–2277. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.077.
- Nanda R.H., Liu Y., Gillespie T.W., Mikell J.L., Ramalingam S.S., Fernandez F.G. et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer.* 2015;121(23):4222–4230. doi: 10.1002/cncr.29640.
- Dalwadi S.M., Szeja S., Teh B.S., Balter E.B., Farach A.M. Outcomes in elderly stage I non-small cell lung cancer in the stereotactic body radiation therapy era: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(S2):S68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.174.
- Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Antonisse M.E., Slotman B.J., Senan S. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(2):406–414. doi: 10.1002/cncr.24759.
- Van den Berg L.L., Klinkenberg T.J., Groen H.J., Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):826–831. doi: 10.1097/JTO.0000000000000483.
- Chang J.Y., Senan S., Paul M.A., Mehran R.J., Louie A.V., Balter P. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630–637. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
- Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. *Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого.* В: Переводчикова Н.И. (ред.). *Новое в терапии рака легкого.* М.; 2003. Davydov M.I., Polotskiy B.E. Modern principles of choice of treatment tactics and possibility of surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Perevodchikova N.I. (ed.). *New in the treatment of lung cancer.* Moscow; 2003. (In Russ.)
- Li L., Ren S., Zhang Y., Guan Y., Zhao J., Liu J. et al. Risk factors for predicting the occult nodal metastasis in T1-2N0M0 NSCLC patients staged by PET/CT: potential value in the clinic. *Lung Cancer.* 2013;81(2):213–217. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.04.012.

11. Onishi H., Araki T., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Gomi K. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004;101(7):1623–1631. doi: 10.1002/cncr.20539.
12. Katoh N., Soda I., Tamamura H., Takahashi S., Uchinami Y., Ishiyama H. et al. Clinical outcomes of stage I and IIA non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):3–12. doi: 10.1186/s13014-016-0742-3.
13. Stanic S., Paulus R., Timmerman R.D., Michalski J.M., Barriger R.B., Bezjak A. et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(5):1092–1099. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.050.
14. Ferrero C., Badellino S., Filippi A.R., Focaraccio L., Levra M.G., Levis M. et al. Pulmonary function and quality of life after VMAT-based stereotactic ablative radiotherapy for early stage inoperable NSCLC: a prospective study. *Lung Cancer*. 2015;89(3):350–356. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.019.
15. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D., Calvin J.M., Hinson W., Kavanagh B. et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078–4101. doi: 10.1118/1.3438081.
16. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C., Papiez L., Tudor K., DeLuca J. et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4833–4839. doi: 10.1200/JCO.2006.07.5937.
17. Aoki M., Sato M., Hirose K., Akimoto Y., Kawaguchi H., Hatayama Y. et al. Radiation-induced rib fracture after stereotactic body radiotherapy with a total dose of 54–56 Gy given in 9–7 fractions for patients with peripheral lung tumor: impact of maximum dose and fraction size. *Radiat Oncol*. 2015;10:99–106. doi: 10.1186/s13014-015-0406-8.
18. Park Y., Kim H.J., Chang A.R. Predictors of chest wall toxicity after stereotactic ablative radiotherapy using real-time tumor tracking for lung tumors. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):66. doi: 10.1186/s13014-017-0857-1.

Информация об авторах:

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Назаренко Алексей Витальевич, к.м.н., заведующий радиологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением клинических биотехнологий, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-8965-8172; e-mail: sitkachev@gmail.com

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-6835-5567; e-mail: drsevil@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@mail.ru

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-7204-370X; e-mail: dr.trofimova@mail.ru

Глебовская Валерия Владимировна, д.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-8062-570X; e-mail: oncovalexy@mail.ru

Федорова Анна Андреевна, врач-радиотерапевт радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Маринов Дмитрий Тодорович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-3094-362X; e-mail: marinov@bk.ru

Мещерякова Надежда Андреевна, к.м.н., врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной томографии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-0770-3406; e-mail: mdnadya@gmail.com

Иванов Станислав Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-1958-7262; e-mail: rad.ivanov@yahoo.com

Герасимов Сергей Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник торакального отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-0833-6452; e-mail: s_gerasimov@list.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Aleksey V. Nazarenko, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Radiotherapy, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Sergey I. Tkachev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-8965-8172; e-mail: sitkachev@gmail.com

Sevil B. Alieva, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6835-5567; e-mail: drsevil@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@yandex.ru

Oxana P. Trofimova, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7204-370X; e-mail: dr.trofimova@mail.ru

Valeriya V. Glebovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8062-570X; e-mail: oncovalexy@mail.ru

Anna A. Fedorova, Radiotherapist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Dimitry T. Marinov, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-3094-362X; e-mail: marinov@bk.ru

Nadezhda A. Meshcheriakova, Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-0770-3406; e-mail: mdnadya@gmail.com

Stanislav M. Ivanov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-1958-7262; e-mail: rad.ivanov@yahoo.com

Sergey S. Gerasimov, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0833-6452; e-mail: s_gerasimov@list.ru