

## ГИПОФРАКЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ЛОКАЛЬНОЙ ЭСКАЛАЦИЕЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ В ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ III СТАДИИ

**Т.Н. Борисова, А.А. Федорова, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, К.К. Лактионов, В.В. Бредер, Н.А. Мещерякова, С.Б. Алиева, С.М. Иванов, Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба, Д.Т. Маринов, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, Н.В. Мариниченко**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.  
E-mail: tborisova111@gmail.com

### Реферат

**Цель:** Оценить повышение эффективности химиолучевого лечения на основе локальной эскалации дозы излучения на опухоль в рамках концепции персонализированного подхода к терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

**Материал и методы:** С 2013 г. проведена химиолучевая терапия 51 больному НМРЛ неоперабельной III стадии: IIIA стадия – 15; IIIB – 36 больных. Лечение осуществлялось с применением высокотехнологичной лучевой терапии (симульгатный интегрированный буст – СИБ-IMRT) и эскалацией дозы облучения на зоны гиперметаболизма по ПЭТ/КТ до БЭД<sub>10</sub> = 70–74 Гр за 22–25 фракций. Режим фракционирования для СИБ-IMRT определялся дозиметрическими показателями: средней дозой на легкие MDL < 20 Гр и V<sub>20</sub> ≤ 30 %. Одновременно проводилась химиотерапия (карбоплатин АUC 5,0 + Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>) с консолидирующим курсом после окончания ХЛТ.

**Результаты:** При медиане прослеженности 42 мес локальный контроль (1-, 2-, 3-летний) составил 94, 76 и 61 % соответственно. Максимальным зарегистрированным эффектом после химиолучевой терапии у 6 (12 %) пациентов явилась полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия (29–57 %) и стабилизация (16–31 %). Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ, составила 80,8 % (95 % ДИ; 69,7–93,7); 64,6 % (95 % ДИ; 50,4–82,9); 54,2 % (95 % ДИ; 38,3–76,9) соответственно.

У 2 пациентов (5 %) отмечен изолированный локальный рецидив в сроки 9 и 13 мес. В остальных случаях имелось одновременное сочетание всех видов прогрессирования – 17 больных (39 %) и отдаленное прогрессирование – 24 больных (56 %). Легочная токсичность 3 степени отмечена у 7 (14 %) больных. Явления лучевого эзофагита 3 степени на фоне лечения наблюдались у 4 (7 %) больных. При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние на общую выживаемость развития изолированного локального рецидива; для показателя SUV<sub>max</sub> в опухоли отмечена тенденция к достоверности влияния на исход лечения.

**Заключение:** При современных высокотехнологичных подходах к планированию и реализации лучевой терапии персонализированная локальная эскалация дозы облучения (с учетом предикторного влияния SUV<sub>max</sub> в опухоли) в составе химиолучевого лечения неоперабельного НМРЛ III стадии является высокоэффективным методом лечения.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, эскалация дозы, симульгатный интегрированный буст, токсичность, факторы прогноза

### Введение

По оценкам ВОЗ, рак легкого ежегодно диагностируется более чем у 1,8 млн человек во всем мире, и, несмотря на все усилия по борьбе с курением, внедрение скрининговых и лечебных программ, рак легкого продолжает оставаться главной причиной онкологической смертности. 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 1,7 млн смертей [1, 2]. Немалую долю составляют больные местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), число которых превышает 30 % от всех впервые выявленных больных раком легкого. В свете выбора методов лечения, больные с местнораспространенной III стадией опухолевого процесса представляются весьма неоднородной группой, объединяя как операбельные, так и неоперабельные формы рака легкого.

Для неоперабельных больных единственным методом лечения с доказанной эффективностью является химиолучевая терапия (ХЛТ), которая продемонстрировала снижение риска смерти на 13 % по сравнению только с одним облучением уже в первом мета-анализе 1995 г. и стала стандартом лечения больных местнораспространенным НМРЛ [3]. Оптимальный подход на основе одновременного использования химиолучевого лечения, прогресс в технологиях облучения и методах медицинской визуализации позволяют достигать медианы общей выживаемости, превышающей 2 года, и уже говорить о возможности перевода в хроническое состояние неоперабельного НМРЛ.

На сегодняшний день известно, что НМРЛ – опухоль с высокой пролиферативной активностью, при облучении которой наиболее эффективны укрупненные дозы за фракцию, высокий уровень суммарных очаговых доз и укороченные курсы лечения, а радикальная доза лучевой терапии в максимально сжатые сроки в ряде случаев позволяет преодолеть исходную радиорезистентность опухоли [4]. Анализ данных семи исследований группы RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) показал, что более высокая интенсивность дозы лучевой терапии связана с улучшением локального контроля и выживаемости при химио-лучевом лечении [8]. Кроме того, безусловный успех стереотаксической абляционной радиотерапии (SBRT) «раннего» рака легкого способствовал повышению интереса к эскалации дозы.

Однако рандомизированное исследование RTOG 0617 не продемонстрировало выигрыша в эффективности ХЛТ при использовании такой «высокодозной» лучевой терапии до СОД 74 Гр в конвенциональном режиме и сопровождалось повышением показателей смертности, связанной с лечением [6]. Закономерно, что попытки гомогенной эскалации дозы на весь облучаемый объем в сочетании с конвенциональным режимом признаны бесперспективными, исходя из практических и радиобиологических позиций, в связи с чем требуется переосмысление принципов подхода к планированию и реализации подобной лучевой терапии.

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности и одновременной локальной эскалацией дозы (симульатный интегрированный буст – СИБ-IMRT), являясь передовой технологической модальностью, обеспечивает одномо-

ментно различные уровни дозы за фракцию на опухоль и на субклинические зоны. При этом ПЭТ/КТ, помимо своей диагностической ценности, стала важным инструментом для разграничения объемов облучения при планировании лучевой терапии.

С развитием стратегии персонализированной лучевой терапии метаболические и радиобиологические характеристики опухоли должны стать основной частью планирования и прогнозирования эффективности лечения.

## Материал и методы

В НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с 2013 г. проводится проспективное исследование по изучению эффективности и токсичности одновременной химиолучевой терапии больным раком легкого неоперабельной III стадии с применением высокотехнологичной лучевой терапии (СИБ-IMRT) и эскалацией дозы облучения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Оценены результаты лечения 51 больного, получившего ХЛТ с последующим динамическим наблюдением. Все больные имели соматический статус по шкале ECOG 0–1. Цитологическое или гистологическое подтверждение диагноза НМРЛ на диагностическом этапе было получено с использованием эндоскопических биопсий. В 13 случаях выполнялась транспищеводная или трансбронхиальная пункция лимфоузлов (E(B)US-TBNA) для подтверждения их поражения. Распространенность процесса определялась по данным объективного обследования с включением бронхоскопии, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов и лимфоузлов, радиоизотопного исследования костной системы с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирфотехом и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Все диагностические исследования были выполнены за интервал времени не более 21 сут до начала лечения.

Тактика лечения выработывалась на мультидисциплинарном консилиуме: пациенты консультированы торакальным хирургом, химиотерапевтом, радиотерапевтом, терапевтом с записью в медицинской карте. Все пациенты признаны неоперабельными в связи с распространенностью процесса и полностью соответствовали критериям включения в исследование по эскалации дозы облучения при одновремен-

ной ХЛТ. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение.

Лечение начиналось с курса химиотерапии (карбоплатин АУС 5,0 + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в первый день, с интервалом 21 сут). Предлучевая топометрическая подготовка проводилась через 10 сут после первого курса полихимиотерапии. Для планирования лучевой терапии всем пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация с помощью позиборда. КТ-сканирование проводилось в режиме свободного дыхания.

В определении объема облучения участвовали 2 специалиста-радиотерапевта. Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся на серии КТ-изображений, с использованием функции планирующей системы по совмещению изображений (fusion), когда на топометрические КТ-снимки накладывались диагностические изображения ПЭТ/КТ для детальной верификации морфологии опухоли и ее метаболического объема (MTV-metabolic tumor volume). Таким образом, зона гиперметаболизма при ПЭТ/КТ (MTV) соответствовала GTV и включала любое видимое поражение (как правило, стандартизованный показатель поглощения [SUV] 2,5 и выше является пороговым для определения злокачественности процесса). Путем равномерного добавления к GTV 0,5–0,7 см сформировали планируемый объем облучения (PTV) для эскалации дозы – «высокой дозы».

Исходя из клинико-рентгенологической картины распространенности опухолевого процесса, уровней и групп пораженных лимфоузлов, формировался клинический объем облучения (CTV), включающий возможные зоны субклинического распространения процесса в лимфоузлах высокого риска. Планируемый объем облучения создавался путем добавления к CTV 1,0 см – PTV «низкой дозы».

Уровень эскалации дозы на PTV «высокой дозы» и режим фракционирования определялся дозиметрическими показателями: средней дозой на легкие (MDL) < 20 Гр и  $V_{20} \leq 30\%$  (30 % объема легочной ткани должен получить не более 20 Гр). Во всех случаях использовалась методика симультантного интегрированного буста (СИБ-IMRT). На PTV «низкой дозы» предписанная доза соответствовала биологически эквивалентной дозе БЭД<sub>10</sub> = 50 Гр, на PTV «высокой дозы» БЭД<sub>10</sub> = 70–74 Гр за 22–25 фракций.

Дозовые нагрузки на критические органы (пищевод, сердце, спинной мозг) устанавли-

вались в соответствии со стандартными ограничениями.

Проводилось трехмерное дозиметрическое планирование по 5–8 компланарным полям с использованием технологии облучения с модулированной интенсивностью (IMRT) при номинальной энергии фотонов 6 МэВ и с коррекцией по изображениям (Image Guided Radiation Therapy – IGRT), как визуально-управляемым способом верификации позиционирования.

Лучевая терапия начиналась через 3–5 сут от начала 2-го курса химиотерапии. После окончания лучевой терапии проводился 3-й курс химиотерапии в стандартных дозах. Гематологическая и лучевая токсичность оценивалась в процессе всего лечения, лучевая легочная токсичность определяли в течение 1 года после окончания ХЛТ.

Контрольное обследование, включающее физикальный осмотр, КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфоузлов, выполнялись через 2 мес после завершения ХЛТ, затем каждые 2 мес в течение 1 года, каждые 3–4 мес в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, в дальнейшем каждые 4–6 мес. Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Токсичность лечения оценивалась с использованием шкалы NCI-CTC v. 4,03.

При прогрессировании процесса дальнейшее лечение проводилось в соответствии с характером прогрессирования, соматическим статусом больного, прогнозом заболевания и принятыми стандартами медицинской помощи. При метастатическом поражении головного мозга выполнялась лучевая терапия на весь объем головного мозга, либо стереотаксическая радиохirurgия. В случаях олигопрогрессирования применялась лучевая терапия в режиме стереотаксической или гипофракционной лучевой терапии.

Критерии эффективности лечения включали следующие показатели: общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; локальный контроль – любой объективный ответ на лечение (полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация); локальный рецидив (ЛР) – увеличение более чем на 25 % суммы перпендикулярных диаметров в зоне облучения и/или гиперметаболической активности, аналогичной или выше, чем до лечения или определение объема после

зарегистрированного полного ответа; изолированный локальный рецидив (ИЛР) – локальный рецидив в зоне облучения без признаков других видов прогрессирования; отдаленное прогрессирование (ОП) – клинические или радиологические признаки отдаленных метастазов, включая метастазы в легких.

Основными конечными результатами исследования были: оценка локального контроля, 1-, 2-, 3-летняя общая выживаемость; 1-, 2-, 3-летняя безрецидивная выживаемость; вторичная конечная точка – токсичность лечения в течение 1 года.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ Statistica 6.0, показатели общей и безрецидивной выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Выполнен однофакторный дисперсионный анализ, за основу взят F-критерий Фишера.

## Результаты

Результаты лечения были оценены у 51 больного раком легкого III стадии, получившего лечение в объеме одновременной ХЛТ с локальной эскалацией дозы облучения в режи-

ме СИБ-IMRT. В основном, это были пожилые мужчины (82 %) с длительным стажем курения в удовлетворительном соматическом состоянии. Распространенность процесса, оцененная как неоперабельная III стадия рака легкого, представлена: IIIA стадия – 15; IIIB – 36 больных. В наших наблюдениях опухоли, в равной степени представленные аденокарциномами и плоскоклеточными раками (26/25), в большинстве случаев имели центральную локализацию (65 %). У 13 больных на момент начала лечения отмечено наличие долевого или сегментарного ателектазов без осложненного течения.

Всем больным запланированная ХЛТ завершена в полном объеме. Облучение с использованием режима СИБ-IMRT обеспечивало локальную эскалацию дозы на зону гиперметаболизма по ПЭТ/КТ до 74 Гр БЭД (медиана 60 Гр) при РОД от 2,4 до 3,1 Гр (медиана 2,7 Гр) (табл. 1). Таким образом, объем облучения с эскалацией дозы (медиана 224 см<sup>3</sup>) соответствовал объему клинического опухолевого поражения, подтвержденному методами метаболической визуализации – ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (рис. 1).

Локальный контроль (1-, 2-, 3-летний) составил 94, 76 и 61 % соответственно. Максимальным зарегистрированным эффектом по-

Таблица 1

### Характеристики 51 пациента, получивших ХЛТ в режиме СИБ-IMRT с локальной эскалацией дозы

Характеристики			
Пациентов (n = 51)		Опухоли	
Пол	Мужчин – 42	Стадия	IIIB – 36
	Женщин – 9		IIIA – 15
Возраст, лет	Медиана 60,3	Гистологический подтип	Аденокарцинома – 26
	Диапазон 38–84		Плоскоклеточный – 25
РОД – «высокие дозы», Гр	Медиана 2,7	Локализация	Периферическая – 18
	Диапазон 2,4–3,1		Центральная – 33
СОД – «высокие дозы», Гр	Медиана 60	RTV «высокой дозы», см <sup>3</sup>	Медиана 224
	Диапазон 48–66		Диапазон 22–860
Ателектаз	13	RTV «низкой дозы», см <sup>3</sup>	Медиана 365
			Диапазон 162–1369
Число фракций	Медиана 22	SUV <sub>max</sub>	Медиана 16,1
	Диапазон 18–25		Диапазон 6,1–21,8
Прослеженность	Медиана 42 мес		
	Диапазон 6 мес		

**Примечание:** РОД – разовая очаговая доза, СОД – суммарная очаговая доза, RTV – планируемый объем мишени, SUV<sub>max</sub> – максимальное значение стандартизованного показателя накопления <sup>18</sup>F-ФДГ

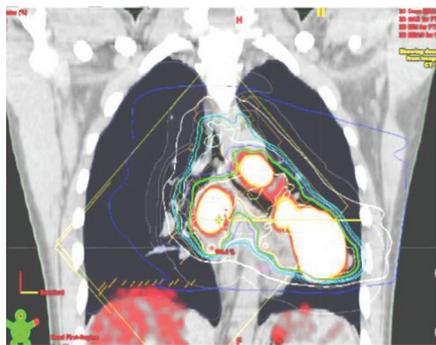


Рис. 1. Объем облучения СИБ-IMRT при использовании ПЭТ/КТ в планировании лучевой терапии

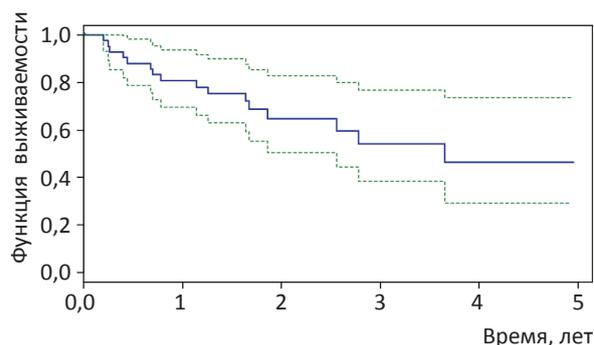


Рис. 2. Общая выживаемость 51 больного после ХЛТ в режиме СИБ-IMRT

сле ХЛТ у 6 (12 %) пациентов явилась полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия (29–57 %) и стабилизация (16–31 %) по данным КТ.

При медиане прослеженности 42 мес общая 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ, составила 80,8 % (95 % ДИ; 69,7–93,7); 64,6 % (95 % ДИ; 50,4–82,9); 54,2 % (95 % ДИ; 38,3–76,9) соответственно (рис. 2). Безрецидивная 1-, 2- и 3-летняя выживаемость: 77,3 % (95 % ДИ; 56,7–90,2); 48,7 % (95 % ДИ; 32,3–70,1); 29,2 (95 % ДИ; 18,7–43,2) соответственно.

Медиана выживаемости до прогрессирования составила 6,3 мес (диапазон 0,8 – 25,2). У 2 пациентов (5 %) – зарегистрирован ИЛР в сроки 9 и 13 мес. В остальных случаях отмечалось: одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛР+ОП) – 17 больных (39 %) и отдаленное прогрессирование – 24 больных (56 %). Больные с ИЛР имели самый плохой прогноз (никто из них не пережил 6 мес), тогда как при всех других видах прогрессирования (ЛР+ОП; ОП) 2-летняя выживаемость составила 57 % на фоне системного или мультимодального лечения.

Гематологическая токсичность 3-ой степени наблюдалась у 5 (10 %) пациентов, что явилось причиной перерывов в лучевой терапии на срок до 4 сут.

Явления лучевого эзофагита в процессе лечения наблюдались у всех пациентов. В 83 % случаев клинические проявления купировались использованием противовоспалительных и обволакивающих средств и не ухудшали качество

жизни, что было расценено как токсичность 1-ой и 2-ой степени. У 4 (7 %) пациентов отмечен лучевой эзофагит 3 степени, что требовало назначения антибиотиков широкого спектра действия, спазмолитических, обезболивающих средств, противовоспалительной низкоинтенсивной лазеротерапии.

Легочная токсичность, оцененная в течение 1 года после лечения в подавляющем большинстве случаев не превышала 2-ой степени (44 больных – 86 %) и не требовала специального медикаментозного лечения. У 7 (14 %) пациентов развилась клиническая картина острого лучевого пульмонита 3-ей степени с необходимостью назначения противовоспалительных средств. Клиническая картина пульмонита развивалась в среднем через 3 мес после окончания облучения и проявлялась в виде усиления кашля, нарастания одышки, лихорадки. После проводимого лечения острого пульмонита 3-ей степени клинические проявления купировались в течение 25–30 сут от начала медикаментозной терапии. У одного больного клинические проявления пульмонита носили рецидивирующий характер, что явилось показанием к назначению длительной кортикостероидной терапии.

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения, выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров, как возраст, пол, локализация опухоли, объемы облучения, уровень эскалации дозы и объективный ответ на лечение, с показателями общей выживаемости. В изучаемой группе определена до-

Таблица 2

## Однофакторный анализ. Влияние параметров на результаты лечения

Параметр	Число больных (прогресс)	Медиана	P-value
Пол – Женщины Мужчины	9 (7) 42 (36)		0,426
Возраст (лет)		60,3	0,683
Локализация – Периферическая Центральная	18 (16) 33 (27)		0,131
Гистотип – Аденокарцинома Плоскоклеточный	26 (20) 25 (23)		0,534
SUV <sub>max</sub>		16,14	0,057
РТV «высокой дозы», см <sup>3</sup>		224	0,636
СОД – «высокая доза», Гр		60	0,079
РОД – «высокая доза», Гр		2,7	0,477
Эффект – Полный Частичный Стабилизация	6 (4) 28 (23) 17 (16)		0,066
Вид прогрессирования – Изолированный локальный рецидив Локальный рецидив + Отдаленное прогрессирование Отдаленное прогрессирование	2 17 24		0,005*

**Примечание:** \* Статистически достоверно (F-критерий Фишера)

стоверная зависимость выживаемости от вида первичного прогрессирования ( $p = 0,005$ ), с худшим прогнозом при изолированном локальном рецидиве. Также отмечена тенденция к достоверному влиянию уровня SUV<sub>max</sub> в опухоли на отдаленные результаты лечения ( $p = 0,057$ ).

### Обсуждение

Доклад Roswit B., опубликованный в 1968 г. и показавший, что лучевая терапия улучшила выживаемость больных раком легкого по сравнению с отсутствием лечения, является первым выводом, доказательно демонстрирующим значение лучевой терапии в торакальной онкологии. В дальнейшем была показана эффективность одновременной ХЛТ и определена оптимальная доза облучения, составившая 60 Гр.

На сегодняшний день вопрос дозы в лучевой терапии рака легкого становится доминирующим в связи с технологическим развитием радиотерапевтической техники и технологий

облучения за последнее десятилетие. Одно из значимых итоговых исследований III фазы RTOG 0617, которому предшествовали успешные программы по эскалации дозы облучения II фазы, было направлено на улучшение локального контроля. Стандартное облучение в 60 Гр сравнивалось с высокодозной лучевой терапией до 74 Гр. Неожиданно время выживаемости (28,7 мес) группы стандартной лучевой терапии превысило период выживаемости (19,5 мес) высокодозной группы, а значимость такого варианта высокодозной ХЛТ не подтвердилась [6]. Данное исследование продемонстрировало, что разные подходы в технологиях облучения, контроль качества лучевой терапии, лучевая токсичность (особенно кардио- и легочная токсичность) могут значимо влиять на результаты лечения, и поэтому необходимо объединение технических усовершенствований и клинического опыта.

Зависимость доза–ответ является ведущим принципом радиологии, а локальный контроль

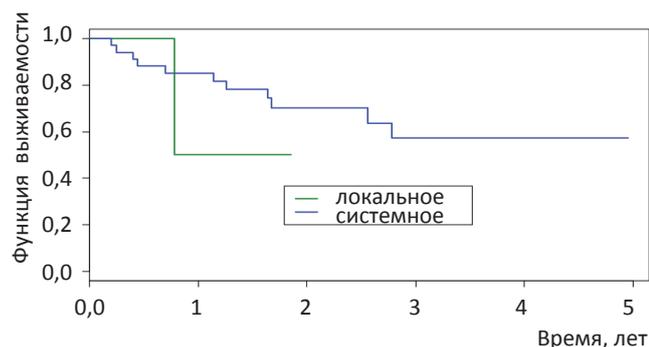


Рис. 3. Сравнение функции выживания для групп изолированного локального рецидива (локальное) и других видов прогрессирования (системное) ( $p = 0,00001$ )

опухоль после лучевой терапии отражает непосредственную эффективность метода и прямо коррелирует с выживаемостью, что неоднократно подтверждено в метаанализах [5, 7]. В наших наблюдениях только изолированный локальный рецидив имел достоверную значимость для прогноза и ассоциировался с худшим исходом, по сути, явившись неудачей локального лечения (рис. 3). При детальном клинико-дозиметрическом анализе нами отмечено возникновение ИЛР в зоне «низких доз», обусловленных ограничением на критические структуры (55–59 Гр), что косвенно подтверждает гипотезу о биологической эффективности эскалации дозы при местнораспространенном НМРЛ.

Есть ли место для других стратегий эскалации дозы в пост-эпоху RTOG 0617? На сегодняшний день признано, что опухоль не является однородным набором раковых клеток, а состоит из субпопуляций с весьма различными биологическими свойствами, такими как гипоксические зоны с известной радиоустойчивостью и области с активной пролиферацией, когда стандартная гомогенная доза в 60 Гр на опухолевое поражение не может считаться вполне адекватной поставленной задаче. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших стандартную ХЛТ в исследовании RTOG 0617, получены гораздо лучшие результаты, чем ожидалось на основании исторических данных с общей 2-летней выживаемостью 58 % и медианной выживаемости 28,7 мес [6]. Авторы связывают это с использованием ПЭТ/КТ в процессе формирования плана лечения, что полностью согласуется с данными рандомизированного ис-

следования «PET-START», демонстрирующими преимущество в выживаемости при планировании лучевой терапии по данным ПЭТ/КТ по сравнению только с КТ [8]. Использование ПЭТ/КТ позволило реализовать принцип селективного облучения только пораженных групп лимфоузлов, что значительно уменьшает объемы мишени без отрицательного влияния на показатели локорегионарного контроля [9].

Селективное облучение позволяет снизить уровень средней дозы на легкие и сердце, которая определена как основной предиктор лучевой токсичности в условиях эскалации дозы (для кардиальных осложнений: ОР – 1,07 Гр, ДИ 95; 1,02–1,13 Гр) [10], и безопасная эскалация дозы излучения в условиях снижения нагрузки на критические органы может быть ключом к улучшению терапии при НМРЛ.

Используя ПЭТ/КТ для планирования лучевой терапии, Aerts H.J. et al изучали локализацию локальных рецидивов и определили, что высоко-метаболически активные области до начала лучевой терапии оставались стабильными во время и после лечения, что делает эти зоны мишенями для увеличения дозы [11]. В наших наблюдениях ИЛР их локализация также совпала с зонами максимальной гиперметаболической активности.

Moller D.S. et al. предложили клинико-техническое обоснование планирования облучения пациентов с НМРЛ, в котором они попытались увеличить дозу на объем, определенный как 40 % от  $SUV_{max}$  первичной опухоли [12]. Они достигли уровня дозы 82 Гр конвенционального облучения, и у большинства пациентов она безопасно могла быть еще увеличена. Сопоставление этих данных с нашими наблюдениями показывает, что эскалация дозы на области гиперметаболической активности ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ -ФДГ возможна для большинства пациентов с местнораспространенным процессом, наблюдаемых в клинической практике.

Высокотехнологичная лучевая терапия с использованием симультантного интегрированного буста (СИБ-IMRT) способна одновременно обеспечивать высокую дозу на опухоль с относительно низкой дозой для субклинического объема и удовлетворительной переносимостью. Тем не менее, результаты СИБ-IMRT в лечении НМРЛ еще предстоит оценить.

Дозиметрические исследования показали, что, по сравнению со стандартным планом ле-

чения использование СИБ-IMRT у пациентов с нерезектабельной стадией IIIa / IIIb НМРЛ позволило увеличить локальную дозу на опухоль на 14,7 Гр (медиана), в то время как не было никаких значимых дозных изменений в критических структурах [13]. В наших наблюдениях медианное увеличение дозы на зоны гиперметаболизма составило 12,1 Гр при соблюдении стандартных дозовых ограничений на органы, которое не привело к возрастанию легочной лучевой токсичности по сравнению с нашими ретроспективными наблюдениями.

В настоящее время в клинической практике мало достоверных прогностических факторов, используемых для прогнозирования исходов лечения отдельных пациентов, хотя многие клинические и гистопатологические характеристики, лабораторные маркеры тестировались на их потенциальную прогностическую ценность. Несмотря на множество исследований по этой теме, до сих пор в качестве независимых прогностических факторов однозначно установлены только две характеристики: соматический статус и стадия заболевания, что подтверждено проектом Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) [14].

Данные исследований, включая мета-анализы, свидетельствуют о том, что высокое максимальное значение стандартизованного показателя поглощения ( $SUV_{max}$ )  $^{18}F$ -ФДГ в первичной опухоли может быть фактором неблагоприятного прогноза. В анализе Paesmans M. et al, отношение рисков для  $SUV_{max}$  составило 1,43 (95 % ДИ; 1,22–1,66), что определило прогностическое значение уровня  $SUV_{max}$  для НМРЛ I–III стадии [15]. В наших наблюдениях параметром, стремящемся к достоверности для прогноза общей выживаемости, стал уровень  $SUV_{max}$  в опухоли, что явилось обоснованием персонализированного подхода в лечении с эскалацией дозы облучения в зависимости от значений  $SUV_{max}$ . При дальнейшем анализе и на большем материале планируется изучить панель предикторных факторов и определить прогностическую роль уровня  $SUV_{max}$  для исходов лечения местнораспространенного НМРЛ.

## Заключение

Химиолучевая терапия, оставаясь стандартом лечения больных местнораспространенными формами НМРЛ, демонстрирует улучшение результатов лечения только при использовании

высокотехнологичных подходов в планировании и реализации облучения. Локальная эскалация дозы излучения на опухоль в условиях использования СИБ-IMRT обеспечивает высокие показатели локального контроля при умеренной токсичности. Персонализированные подходы в лучевой терапии связаны с поиском предикторных факторов эффективности, определяя уровень возможной эскалации дозы. Прогрессирование в виде ИЛР достоверно неблагоприятно влияет на прогноз и может считаться неудачей локального лечения. При дальнейшем анализе целесообразно оценить роль  $SUV_{max}$  в опухоли до лечения как возможного предиктора результатов ХЛТ.

## Список литературы

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М. 2014. 226 с.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* 2015. Vol. 65. № 2. P. 87–108.
3. Stewart L.A., Pignon J.P. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // *BMJ.* 1995. Vol. 311. № 7010. P. 899–909.
4. Chen C.P. Implication of delayed initiation of radiotherapy accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer // *Thorac. Oncol.* 2011. Vol. 6. № 11. P. 1857–1864.
5. Machtay M., Bae K., Movsas B. et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. № 1. P. 425–434.
6. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 187–199.
7. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 13. P. 2181–2190.
8. Ung Y.C., Gu C., Cline K. et al. An Ontario Clinical Oncology (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. № 2. P. 137–142.
9. Peeters S.T., Doooms C., Van Baardwijk A. et al. Selective mediastinal node irradiation in non-small cell lung

- cancer in the IMRT/VMAT era: how to use E(B)US-NA information in addition to PET-CT for delineation? // *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 120. № 2. P. 273–278.
10. Dess R.T., Sun Y., Matuszak M.M. et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. № 13. P. 1395–1402.
  11. Aerts H.J., van Baardwijk A.A., Petit S.F. et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18) fluorodeoxyglucose-PET-CT scan // *Radiother. Oncol.* 2009. Vol. 91. P. 386–392.
  12. Moller D.S., Khalil A.A., Knap M.M. et al. A planning study of radiotherapy dose escalation of PET-active tumor volumes in non-small cell lung cancer patients // *Acta Oncol.* 2011. № 50. P. 883–888.
  13. Turner L.M., Howard J.A., Dehghanpour P. et al. Exploring the feasibility of dose escalation positron emission tomography-positive disease with intensity-modulated radiation therapy and the effects on normal tissue structures for thoracic malignancies // *Med. Dosim.* 2011. Vol. 36. P. 383–388.
  14. Ball D., Mitchell A., Giroux D., Rami-Porta R. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer // *Thorac. Oncol.* 2013. Vol. 8. № 3. P. 315–321.
  15. Paesmans M., Garcia C., Wong C.Y. et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 46. № 6. P. 1751–1761.

## DIAGNOSTIC RADIOLOGY

## High-Tech Radiation Therapy with Local Dose Escalation in Chemoradiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Inoperable III Stage

**T.N. Borisova, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, A.A. Fedorova, K.K. Laktionov, V.V. Breder, N.A. Meshcheryakova, S.B. Alieva, S.M. Ivanov, E.V. Reutova, M.S. Ardzinba, D.T. Marinov, O.P. Trofimova, B.B. Glebovskaya, N.V. Marinichenko**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: tborisova111@gmail.com

### Abstract

**Relevance:** Chemo-radiotherapy of patients with locally advanced forms of NSCLC is the standard of treatment and, with all modern approaches to planning and implementing radiotherapy applied, a median survival of more than 28 months can be achieved. Ways to increase the effectiveness of treatment are now associated with local escalation of radiation dose to the tumor and implementation of the personalized approach concept in chemo-radiotherapy.

**Material and methods:** Since 2013 chemo-radiotherapy has been performed for 51 patients with lung cancer of inoperable III stage: IIIA stage – 15; IIIB – 36 patients. The treatment was carried out using high-tech radiotherapy (simultaneous integrated boost – SIB-IMRT) and dose escalation up to the zones of hypermetabolism from PET / CT to  $BED_{10} = 70-74$  Gy for 22–25 fractions. The fractionation regimen for SIB-IMRT was determined by dosimetry: the average dose for lungs was  $MDL < 20$  Gy and  $V_{20} \leq 30$  %. Concurrent chemotherapy (carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg / m<sup>2</sup>) was conducted with a consolidation course after the end of CLT.

**Results:** With a median follow-up of 42 months 1-, 2-, and 3-year local control rates were 94, 76, and 61 %, respectively. The maximum registered effect after chemo-radiotherapy in 6 (12 %) patients was complete regression of the tumor and, in the remaining cases, partial regression (29–57 %) and stabilization (16–31 %). Overall 1-, 2- and 3-year survival in the group of patients who received CRT was 80.8 % (95 % CI, 69.7–93.7); 64.6 % (95 % CI, 50.4–82.9); 54.2 % (95 % CI, 38.3–76.9), respectively. In 2 patients (5 %), isolated local relapse was noted at the time of 9 months and 13 months. In the remaining cases there were a simultaneous combination of all types of progression – 17 patients (39 %) and distant progression (24 patients (56 %)). The third degree pulmonary toxicity was noted in 7 (14 %). third degree radial esophagitis was observed in 4 (7 %) patients. Single-factor analysis revealed the significant effect on the prognosis of an isolated local recurrence and a near-certain effect on the outcome of treatment of the level of  $SUV_{max}$  in the tumor.

**Conclusion:** With modern high-tech approaches to the planning and implementation of radiotherapy a personalized local escalation of the irradiation dose is possible, taking into account the predictor effect of  $SUV_{max}$  in the tumor.

**Key words:** lung cancer, chemo-radiotherapy, dose escalation, simultaneous integrated boost, toxicity, predictor factors