

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО I–IIА СТАДИИ

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

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

Реферат

Цель: Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) больных раком легкого I–II стадии в настоящее время является методом выбора для лечения функционально неоперабельных пациентов, она демонстрирует безопасность и высокую эффективность в достижении локального контроля. Однако остается ряд нерешенных вопросов, связанных с прогнозированием эффективности лечения и частоты осложнений. Интеграция в процесс планирования и лечения новых технологий позволяет расширить поиск предиктивных факторов.

Материал и методы: С 2014 г. получили лечение методом СРТ 38 больных раком легкого клинической I–IIа стадии (с T₁N₀M₀ – 16 больных, с T₂N₀M₀ – 22 больных). Большинство пациентов (34) признаны функционально неоперабельными в связи с сопутствующей бронхолегочной 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–ITV. Использованные варианты фракционирования: 10 Гр × 5 фракций ($n = 25$) и 7 Гр × 8 фракций ($n = 13$) – BED = 100 Гр.

Результаты: При медиане прослеженности – 26 мес (диапазон 3–38 мес) 2-летний локальный контроль составил 94 %. Изолированных локальных рецидивов не отмечено. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость 84 % (95 % ДИ: 70–99) и 83,2 % (95 % ДИ: 70,5–99) соответственно. У 4 больных (10 %) в течение первого года отмечено локорегионарное и отдаленное прогрессирование, из которых 3 умерли. Легочная токсичность не менее 2 степени отмечена у 7 пациентов, один пациент с опухолью центральной локализации умер от легочного кровотечения (токсичность 5 степени). Боли в области грудной стенки 3 степени отмечены у 2 пациентов, у одного из которых произошел бессимптомный перелом ребра. При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние на прогноз режима фракционирования ($p = 0,04$), и близкое к достоверности влияние исходного уровня SUV_{max} ($p = 0,07$), зарегистрированного при ПЭТ/КТ. Не отмечено достоверной связи уровня лучевой токсичности с основными дозиметрическими показателями ($V_{10\text{ Гр}}$, $V_{5\text{ Гр}}$, MLD) при тенденции к достоверной корреляции с показателями общего объема легких ($p = 0,058$).

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, предикторным фактором токсичности – объем легочной ткани.

Ключевые слова: стереотаксическая радиотерапия, рак легкого, лучевая токсичность, предикторные факторы

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]. Этот огромный список умерших в основном пополняют больные распространенными формами рака легкого, тогда как число пациентов с наиболее благоприятными ранними стадиями заболевания не превышает 15 % [2].

Больные ранними формами рака легкого, когда процесс ограничен только первичной опухолью легкого, в подавляющем большинстве являются пациентами торакальных хирургов, т.к. хирургическое лечение позволяет достигать общей 3-летней выживаемости в пределах 90 %. Однако 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) как метод выбора лечения функционально неоперабельных больных ранними формами рака легкого 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 возрастает с 11 % 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 гг. 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, «риска-адаптивных» доз, так как индуцированные облучением повреждения нормальных тканей определяют качество, а в случаях исходной тяжелой соматической патологии и продолжительность жизни.

До недавнего времени анатомические изображения, полученные методом компьютерной томографии (КТ), были единственной информацией, используемой для планирования и реализации лучевой терапии. Прогресс в области ядерной медицины принес дополнительные перспективы в определении характеристик опухоли и формировании концепции «биологических изображений» на основе использования метода ПЭТ/КТ.

Переосмысление радиобиологических принципов СРТ по сравнению с традиционной лучевой терапией, интеграция в процесс планирования лучевого лечения современных методов визуализации (ПЭТ/КТ), развитие стратегий риск-адаптивной радиотерапии расширят поиск возможностей прогнозирования эффективности и токсичности лечения.

Материал и методы

В рамках проспективного исследования по изучению эффективности и токсичности СРТ

у больных раком легкого I-IIa стадии с 2014 г. получили лечение и находились под наблюдением 38 больных. Цитологическое или гистологическое подтверждение немелкоклеточного рака легкого было получено с использованием трансторакальных пункций и эндоскопических биопсий. У 6 больных диагноз установлен клинико-инструментальными методами в связи с невозможностью и неинформативностью малоинвазивных методик. Определение стадии процесса проводилось с использованием компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов и лимфоузлов, а также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (как правило, стандартизованный показатель поглощения [SUV] 2,5 и выше является пороговым для определения злокачественности процесса). Часть больных (11-29 %) имели в анамнезе излеченную ранее злокачественную опухоль (первично-множественные злокачественные опухоли) без проведения лучевой терапии на область грудной клетки.

Центральная или периферическая локализация опухоли условно определялась согласно протоколу RTOG 0236 (Радиологическая онкологическая группа) на основании схемы «проксимального бронхиального дерева».

Тактика лечения выработывалась на мультидисциплинарном консилиуме, 34 пациента признаны неоперабельными по медицинским показаниям, 4 условно операбельных больных отказались от оперативного лечения. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение. Исходная оценка состояния больных, включающая физикальный осмотр, определение массы тела, клинический и биохимический анализ крови, электрокардиографию, определение функции внешнего дыхания, проводилась в период 10 дней до начала лечения.

Критерии эффективности лечения включали: локальный контроль – любой объективный ответ на лечение; локальное прогрессирование (ЛП) – увеличение более чем на 25 % суммы взаимно перпендикулярных размеров в зоне облучения; локальный рецидив (ЛР) – сочетание локального прогрессирования и/или гиперметаболической активности, аналогичной или выше чем до лечения, или определение объема после зарегистрированного полного ответа в зоне облучения; регионарное прогрессирование (РП) –

увеличение регионарных лимфатических узлов более 1 см и/или новые характеристики ^{18}F -ФДГ-поглощения; отдаленное прогрессирование (ОП) – клинические и/или радиологические признаки отдаленных метастазов; изолированный локальный рецидив (ИЛР) – локальный рецидив в зоне облучения без признаков других видов прогрессирования. Токсичность оценивалась при плановых контрольных осмотрах по данным физикального и радиологического обследования.

Для планирования лучевой терапии всем пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация и выполнялась четырехмерная компьютерная томография с контролем дыхания (4D-КТ) для количественной оценки движения опухоли. Синхронизация по дыханию осуществлялась с использованием метода ITV, при котором на основании данных, полученных при проведении 4D КТ, с использованием инструмента «проекция максимальной интенсивности» (MIP) формируется объем, охватывающий дыхательные экскурсы опухоли – ITV – внутренний объем мишени (Internal Target Volume).

В определении объема опухоли участвовали 2 специалиста-радиотерапевта. Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся по данным КТ в «легочном окне» и при необходимости (прилегание плотных анатомических структур) в «мягкотканном окне». Во всех случаях использовалась функция планирующей системы по совмещению изображений (registration/fusion), когда диагностические изображения ПЭТ накладывались на топометрические снимки КТ для верификации как морфологического, так и метаболического объема опухоли (MTV-metabolic tumor volume). При планировании лечения у 3 пациентов макроскопическое определение объема опухоли (GTV) осуществлялось только на основании метаболического объема по данным ПЭТ в связи с недостаточной ее визуализацией по данным КТ на фоне сегментарных ателектазов и зон гиповентиляции. Дополнительных расширений объема мишени для учета микроскопического распространения не выполнялось: таким образом, объем GTV был равен объему CTV.

Внутренний объем мишени (ITV), представляющий собой пространство, занимаемое опухолью во время всего дыхательного цикла, опре-

делялся из набора данных 4D-КТ. Планируемый объем мишени (PTV) создавался вокруг ITV путем равномерного добавления 0,8 см в аксиальном и продольном направлениях.

В процессе лечения использовалась технология лучевой терапии, корректируемой 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. Проводилось трехмерное дозное планирование с 5–8 компланарными полями по технологии 3D конформной лучевой терапии или облучения с модулированной интенсивностью (IMRT) с энергией фотонов 6 МВ.

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 через 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 локальном прогрессировании по данным КТ выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -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, 2-летняя общая выживаемость, 2-летняя безрецидивная выживаемость, токсичность лечения в течение 1 года.

С января 2014 г. лечение в объеме СРТ получили 38 больных раком легкого I–IIa клинической стадии (с $T_1N_0M_0$ – 16 больных, с $T_2N_0M_0$ – 22 больных). Возраст больных превышал 55 лет, большинство были мужчины (соотношение 3:1) с длительным стажем курения (см. табл. 1).

Таблица 1

Характеристики 38 пациентов, получивших СРТ

Характеристики			
Пациентов (n = 38)		Опухоли	
Пол	Мужчин – 28	Стадия	cT ₁ N ₀ M ₀ – 16
	Женщин – 10		cT ₂ N ₀ M ₀ – 22
Возраст (лет)	Медиана 65,5	Гистологический подтип	Аденокарцинома – 25
	Диапазон 56–86		Плоскоклеточный – 7
Соматический статус (ECOG)	(0–1) – 25	Локализация	Нет – 6
	(2–3) – 13		Периферическая – 35
ПМЗО	11		Центральная – 3
Объем легких, см ³	Медиана – 4023	РТV, см ³	Медиана – 65,86
	Диапазон – 2200–8299		Диапазон – 14,67–201,8
Фракционирование	10 Гр × 5 фракций – 25 Гр	SUV _{max}	Медиана – 7,185
	7 Гр × 8 фракций – 13 Гр		Диапазон – 4,36–23,02

Примечание: ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа, ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли, GTV – макроскопический объем опухоли, РТВ – планируемый объем мишени, SUV_{max} – максимальное значения стандартизованного показателя поглощения ¹⁸F-ФДГ

Функциональная неоперабельность в большинстве случаев (31 больных – 82 %) 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 больного 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 подавляющем большинстве наблюдений опухоль представлена аденокарциномами (78 %) и периферическими формами (92 %), средний диаметр опухолей, по данным КТ, составил $3,26 \pm 1,14$ см (табл. 1).

При медиане прослеженности 26 мес (диапазон 3–38 мес) 2-летний локальный контроль составил 94 %. У 9 (24 %) пациентов подтверждена полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия по данным КТ.

Результаты

Общая 2-летняя выживаемость в группе больных получивших СРТ составила 84 % (95 % ДИ: 70–99) (рис. 1).

Безрецидивная 2-летняя выживаемость – 83,4 % (95 % ДИ: 70,5–99).

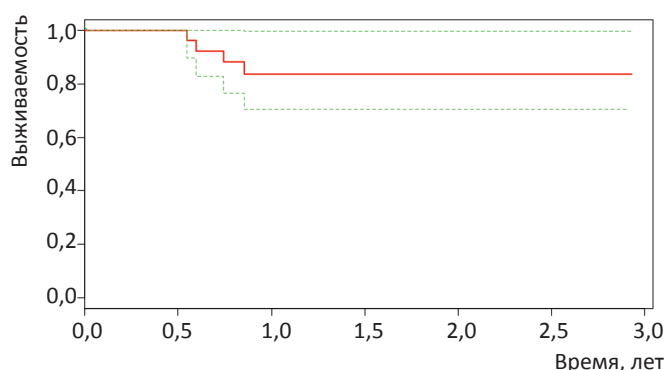


Рис. 1. Общая выживаемость больных после СРТ

У 4 (10 %) больных зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде сочетаний локального рецидива (ЛР), регионарного (РП) и отдаленного прогрессирования (ОП) (поражение плевры, экссудативный плеврит), которое реализовывалось в течение первого года; 3 пациента умерли, 1 получает симптоматическое и системное лечение. У 1 больного регионарное и отдаленное прогрессирование определялось при наличии стойкого локального контроля (РП+ОП), в остальных трех случаях имелось одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛП+РП+ОП). Изолированных локальных рецидивов (ИЛР) в зоне облучения за период наблюдения не отмечено. Медиана выживаемости при прогрессировании составила 8 мес (диапазон 5–11 мес).

За период наблюдения 4 больных умерли от причин, не связанных с опухолевым процессом (осложнение лечения, вторая внелегочная опухоль, сопутствующая патология).

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения с использованием СРТ в группе 38 больных, выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров как возраст, пол, наличие ПМЗО, размеры опухоли и облу-

Таблица 2

Однофакторный анализ. Влияние параметров на исход лечения

Параметр		Число больных / Прогрессирование	Медиана	<i>p</i> -value
Пол	Женщины	9 / 0		0,634
	Мужчины	29 / 4		
Возраст, лет			69,5	0,683
ПМЗО		11 / 0		0,264
SUV _{max}			7,185	0,07
Размер GTV, см ³			20,98	0,664
Размер PTV, см ³			64,35	0,77
Диаметр опухоли, см			3,4	0,675
Фракционирование 10 Гр × 5 фракций 7 Гр × 8 фракций		25 / 4 13 / 0		0,04*

Примечание: * – статистически достоверно

Таблица 3

Лучевая токсичность не менее 2-й степени после СРТ (шкала NCI-CTCAE v. 4.03)

Вид токсичности	Степень	Число больных (<i>n</i> = 9)
Пневмонит/Бронхо-легочные геморрагические нарушения	2	4
	3 / 5	3 / 1
Боль в грудной клетке	2	0
	3	2

чаемого объема с прогрессированием заболевания. В изучаемой группе имеется достоверная зависимость результатов СРТ от схемы фракционирования ($p = 0,04$). Так же 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 более степени, оцененная в течение первого года, отмечена у 9 (23 %) пациентов (табл. 3). Проявлялась она в подавляющем большинстве случаев в виде лучевого пневмонита – 7 больных. Из них у 4 больных – легочная токсичность 2-й степени, не требующая специального медикаментозного лечения; у 3 больных – 3-й степени с необходимостью назначения противовоспалительных средств. Клиническая картина острого лучевого пневмонита развивалась в среднем через 3–4 мес после окончания облучения и проявлялась в виде усиления кашля, нарастания одышки, лихорадки. Лечение включало кортикостероиды, антибиотики, ингаляции с 10 % раствором диметилсульфоксида, бронхолитические, муколитические, антиагрегантные, антигистаминовые, противокашлевые средства, ориентируясь на индивидуальную клинико-рентгенологическую картину. Явления токсичности 3-й степени отмечались у 2 пациентов старше 70 лет с исходно низким соматическим статусом и значительно ухудшили качество жизни на период до 1 мес. После проводимого лечения острого пневмонита 3-й степени клинические проявления были купированы в течение 25–30 дней от начала медикаментозной терапии у обоих пациентов.

Еще в одном случае легочной токсичности 3-й степени у пациента 59 лет с тяжелой формой ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью через

4 мес после СРТ развилась долевая абсцедирующая пневмония. Патогенетическая картина была расценена как индуцированное кортикостероидами иммуносупрессивное состояние на фоне постлучевого отека стенок кровеносных сосудов и десквамации альвеолярного эпителия с активизацией патогенной и условно патогенной флоры. Пневмония была успешно излечена консервативными методами в стационарных условиях в течение 35 дней.

Из трех пациентов с лучевым пульмонитом 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 8 фракций по 7 Гр с клинико-морфологической картиной полной регрессии опухоли и отсутствием клинических признаков легочной токсичности после лекарственной терапии на момент смерти.

У 2 пациентов через 3 мес после облучения отмечено появление болевого синдрома в области грудной клетки со стороны облучения, расцененного как токсичность 3-й степени, потребовавшая назначения нестероидных про-

тивовоспалительных, нейротропных, обезболивающих средств. Болевой синдром на фоне лечения купирован в обоих случаях, однако у одного из этих больных через 6 мес после облучения периферической субплевральной опухоли произошел спонтанный асимптомный перелом ребра в зоне лучевой терапии (табл. 3).

Выполненный однофакторный анализ не продемонстрировал достоверного влияния на риск возникновения лучевой токсичности 2-й и более степени ни одного из изучаемых параметров, включая основные дозиметрические характеристики, такие как средняя доза на легкое, $V_{10 \text{ Гр}}$, $V_{5 \text{ Гр}}$ для ипсилатерального легкого. Обнаружена близкая к достоверности зависимость развития лучевой токсичности от общего объема легких (табл. 4).

Обсуждение

С 1990-х гг. в госпитале Каролинска в Швеции принципы стереотаксической радиотерапии были впервые использованы для экстракраниальных локализаций, и этот вид терапии стал вариантом лечения опухолей небольших

Таблица 4

Однофакторный анализ лучевой токсичности не менее 2-й степени

Параметр		Число больных / токсичность > 2 степени	Медиана	p-value
Стадия	T ₁ N ₀ M ₀	16 / 2		0,51
	T ₂ N ₀ M ₀	22 / 8		
Возраст, лет			69,5	0,167
Объем легких, см ³			4023	0,058
Средняя доза на ипсилатеральное легкое, Гр			7,1	0,332
Размер PTV, см ³			64,35	0,086
Ипсилатеральное легкое V _{10 Гр} , %			16,7	0,547
Ипсилатеральное легкое V _{5 Гр} , %			30,2	0,158
Локализация	верхняя доля	8 / 1		0,134
	средняя доля	1 / 0		
	нижняя доля	29 / 9		
Фракционирование	10 Гр × 5 фракций	25 / 7		0,694
	7 Гр × 8 фракций	13 / 3		

Примечание: PTV – планируемый объем мишени;

V_{10 Гр} – объем легкого, получившего 10 Гр;

V_{5 Гр} – объем легкого, получившего 5 Гр

размеров, в том числе «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 долгосрочной 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, отсутствие 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, что полностью согласуется с данными анализа в рамках «Проекта стадирования рака легкого» IASLC (Международная ассоциация по изучению рака легкого), где на 18198 больных НМРЛ I стадии продемонстрировано резкое снижение общей выживаемости при клиническом стадировании по сравнению с послеоперационным [9]. 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 [10]. В нашей группе больных все виды прогрессирования заболевания (10 %) сопровождалась регионарным прогрессированием (РП), и ни в одном случае не было отмечено изолированного локального рецидива в течение 1 года, 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 [11]. В наших наблюдениях при однофакторном анализе также отмечена тенденция корреляции уровня SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ с прогнозом заболевания, а также преобладание стабильно высоких с малым разбросом показателей SUV_{max} в группе прогрессирования, что позволяет считать SUV_{max} предикторным фактором распространенности процесса и, как следствие, дальнейшего раннего прогрессирования.

В группе 38 больных после СРТ не отмечено ни одного случая изолированного локального рецидива, что говорит о биологически адекватной дозе, подведенной к опухоли. Об этом может свидетельствовать и полученная при однофакторном анализе значимость режима фракционирования дозы (а значит, уровня биологически эффективной дозы) для прогноза заболевания.

Так как зависимость доза–ответ является ведущим принципом лучевой терапии, а локальный контроль опухоли при СРТ отражает непосредственную эффективность метода, исторически было исследовано множество схем фракционирования и размеров 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 [12]. Авторы недавнего исследования по анализу локального контроля у 2965 пациентов предполагают отсутствие четкого тумороцидного механизма у высоких доз за фракцию, что определяет большую биологическую эффективность мультифракционной СРТ по сравнению с однофракционной радиохирургией [13].

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 соотношения польза/риск, т.к. чисто линейная зависимость доза–ответ поставлена под сомнение и реакция после СРТ демонстрирует более сложный сценарий. Потенциальный риск используемых для СРТ высоких доз в недавнем исследовании был 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 пульмонита уже теряют значимость параметры объема облучения [14]. При использовании режима фракционирования 18 Гр за 3 фракции ($BED = 150$ Гр) тяжелая легочная токсичность 3, 4 степеней возникали 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 [15]. 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 [16, 17]. 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 нарушени-

ями 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.

В отличие от подходов в стандартном фракционированном облучении, где показатели средней дозы на легкие (MLD) и объем легких, получающих 20 Гр ($V_{20 \text{ Гр}}$) являются достоверными предикторными факторами легочной токсичности, уровень токсичности после СРТ не соотносится ни с одним из этих дозиметрических параметров. Как показывают исследования, другие дозиметрические характеристики дозного распределения ($V_{10 \text{ Гр}}$, $V_{5 \text{ Гр}}$) при СРТ периферических опухолей также не имеют значимости для риска возникновения лучевого пульмонита [16, 18].

Для легких, являющихся тканью с параллельной функциональной структурой, способной компенсировать радиационно-индуцированные повреждения, значимым параметром является объем облученной нормальной ткани, находящийся за пороговым уровнем, при котором можно ожидать стадию декомпенсации функций. Это соотносится с данными о достоверном влиянии облучаемого объема на риск возникновения лучевого пульмонита. Так, на большом числе больных ($n = 240$) в мультивариантном анализе продемонстрировано предикторное значение объемов облучения для риска возникновения тяжелой лучевой токсичности (PTV: $p = 0,036$; ITV: $p = 0,052$) при отсутствии значимости других дозиметрических параметров [19]. 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 – $V_{12,5 \text{ Гр}} < 1500 \text{ см}^3$) [20]. В наших наблюдениях также единственным параметром, близким к достоверности и способным предсказать риск лучевой токсичности, явился показатель общего объема легких, который косвенно определяет $V_{12,5 \text{ Гр}}$.

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 умерло (токсичность 5-й степени). Самым сильным фактором прогноза лучевой токсичности при мультифакторном анализе явилась центральная локализация опухоли ($p = 0,004$), которая 11-кратно увеличивала риск возникновения тяжелой токсичности [17]. В наших наблюдениях у одного больного с опухолью центральной локализации после СРТ в режиме 8 фракций по 7 Гр через 3 мес зафиксирована полная регрессия опухоли, однако через 11 мес после лечения развилось аррозивное кровотечение, приведшее к смерти (токсичность 5-й степени). Причинами могли служить резорбция опухоли с формированием фиброзных тканей и местная иммуносупрессия на фоне длительного приема стероидов, при которой фиброзные изменения прикорневой зоны обеспечивают преобладание деструктивных процессов над репаративными возможностями с возникновением аррозионного 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 и приводящими 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 V_{160} [21, 22]. 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 2 больных после облучения субплевральных опухолей отмечены боли в грудной клетке, полностью купированные после терапии нестероидными противовоспалительными средствами, и у одного 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 делает поиск предикативных факторов задачей, определяющей исход лечения. 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 и реали-

зую концепцию риск-адаптивных доз, возможно снизить уровень лучевой токсичности у соматически тяжелого контингента больных.

Список литературы

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA // Cancer J. Clin.* 2015. Vol. 65. P. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М. 2014.
3. Pezzi C.M., Mallin K., Mendez A.S. et al. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. Vol. 148. P. 2269–2277. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.077.
4. Nanda R.H., Liu Y., Gillespie T.W. 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. Vol. 121. P. 4222–4230. DOI: 10.1002/cncr.29640.
5. Dalwadi S.M., Szeja S., Teh B.S. et al. 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.* 2016. Vol. 96. № 2. P. 68–74. [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(16\)30500-4/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(16)30500-4/fulltext)
6. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Antonisse M.E. et al. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy // *Cancer.* 2010. Vol. 116. P. 406–414. DOI: 10.1002/cncr.24759.
7. 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. Vol. 10. № 5. P. 826–831. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000483.
8. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. 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. Vol. 16. № 6. P. 630–637. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
9. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2. P. 593–602. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31807a2f81.
10. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // В кн.: Новое в терапии рака легкого. Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М. 2003. С. 41–53.
11. Li L., Ren S., Zhang Y. 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. Vol. 81. № 2. P. 213–217. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.04.012.
12. Onishi H., Araki T., Shirato H. 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. Vol. 101. P. 1623–1631. DOI: 10.1002/cncr.20539.
13. Shuryak I., Carlson D.J., Brown J.M., Brenner D.J. High-dose and fractionation effect in stereotactic radiation therapy: analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother. Oncol.* 2015. Vol. 115. P. 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.013>.
14. Katoh N., Soda I., Tamamura 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. Vol. 12. № 1. P. 3–12. DOI: 10.1186/s13014-016-0742-3.
15. Stanic S., Paulus R., Timmerman R.D. 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. Vol. 88. P. 1092–1099. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.050.
16. Ferrero C., Badellino S., Filippi A.R. 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. Vol. 89. № 3. P. 350–356. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.06.019.
17. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C. 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. Vol. 24. P. 4833–4839. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5937.
18. Roach M.C., Videtic G.M., Bradley J.D. IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Treatment of peripheral non-small cell lung carcinoma with stereotactic body radiation therapy // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10. № 9. P. 1261–1267. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000610.
19. Baker R., Han G., Sarangkasiri S. et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. № 1. P. 190–195. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.041.
20. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D. et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101 // *Med. Phys.* 2010. Vol. 37. P. 4078–4101. DOI: 10.1118/1.3438081.
21. Aoki M., Sato M., Hirose K. 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. Vol. 10. P. 99–106. DOI: 10.1186/s13014-015-0406-8.
22. 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. Vol. 2. № 1. P. 66–73. DOI: 10.1186/s13014-017-0857-1.

DIAGNOSTIC THERAPY

Stereotaxic Radiotherapy of Patients with Lung Cancer Stage I–IIa

T.N. Borisova, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, S.B. Alieva, O.P. Trofimova, V.V. Glebovckaya, S.M. Ivanov, S.S. Gerasimov, K.K. Laktionov, V.V. Breder, N.A. Meshcheryakova, D.T. Marinov, A.A. Fedorova

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

Abstract

Purpose: 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.

Material and methods: Since 2014, 38 patients ($T_1N_0M_0$ – 16 patients, $T_2N_0M_0$ – 22 patients) with clinical stage I–IIa lung cancer have underwent SRT. The majority of patients (34) 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. 35 patients had a *peripheral tumor*. Used dose fractionation options were: 10 Gy \times 5 fractions ($n = 25$) and 7 Gy \times 8 fractions ($n = 13$) – BED = 100 Gy.

Results: The median follow-up was 26 months (range 3–38 months). The 2-year local control was 94 %. The isolated local recurrences were not registered. Overall and a 2-year recurrence-free survival rate was 84 % (95 % CI: 70–99) and 83.2 % (95 % CI: 70.5–99) respectively. During the first year 4 patients (10 %) had the locoregional and distant progression and 3 of them died. 7 patients had experienced \geq grade 2 pulmonary toxicity. One patient with the central tumor died from the pulmonary hemorrhage (5-degree toxicity).

Grade 3 chest pain was observed in 2 patients, one of them had a rib fracture. 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. A reliable relationship between the radiation toxicity level and dosimetric radiation index (V_{10Gy} , V_{5Gy} , MLD) was not registered. There was a tendency to the reliable correlation with the total lung capacity indices ($p = 0,058$).

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.

Key words: *stereotactic radiotherapy, lung cancer, radiation toxicity, predictor factors*