

АЛГОРИТМ ВЫБОРА МЕТОДИКИ ОБЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Аникеева О.Ю.¹, Кижаяев Е.В.²,
Пашковская О.А.¹, Филатов П.В.¹, Половников Е.С.¹

Рак легкого (РЛ) остается одной из острейших проблем современной онкологии, несмотря на новые диагностические возможности и совершенствование методов лечения. Ежегодно в мире регистрируется более 1,3 миллионов случаев РЛ, что составляет 12% от всех злокачественных новообразований.

Цель исследования. Дифференцированный подход к выбору методики облучения и разработка протокола лечения больных начальными стадиями неоперабельного РЛ по клинико-функциональному статусу с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Представлены данные 154-х пациентов, которым проводилась лучевая терапия с использованием трех методик (1 группа – 3D-конформная ЛТ со стандартным фракционированием разовая очаговая доза (РОД) = 2 Гр, 2 группа – стереотаксическая 3D-конформная дистанционная радиотерапия с фракционированием в РОД = 2,5-4,0 Гр, 5 раз в неделю суммарная очаговая доза (СОД) = 70 Гр с использованием системы АВС, 3 группа – стереотаксическая 3D-конформная дистанционная радиохирurgia, высокодозное гипофракционирование РОД = 15-18 Гр за фракцию) в отделении радиотерапии ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина в период с октября 2010 по октябрь 2015 года.

Результаты исследования. Частота локального контроля была наиболее высокой в 3-й группе – 93,7%. Использование методик облучения пациентов 2-й и 3-й групп показало более высокую эффективность без увеличения токсической нагрузки на средостение у скомпрометированных тяжелой конкурирующей сердечно-сосудистой патологией больных. В данном исследовании отмечено, что проведение высокодозного гипофракционного облучения дает непосредственные результаты эффективности локального контроля над опухолью сопоставимые с хирургическим вмешательством. Использование метода активного контроля экскурсии легкого обеспечивает точность и воспроизводимость укладок, тем самым снижается риск локорегионарного прогрессирования. В результате выполнения данного исследования был разработан алгоритм выбора методики лучевой терапии.

Заключение. Стереотаксическая конформная дистанционная лучевая терапия с активным контролем за дыханием начальных стадий заболевания немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) является предпочтительной у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем пожилой и старческой группы, имеющих противопоказания к оперативному лечению.

Разработанный протокол проведения стереотаксической радиотерапии и радиохирургии у больных НМКРЛ характеризовался снижением лучевой нагрузки на органы средостения и ткань легкого при сохранении адекватного противоопухолевого ответа.

Ключевые слова: рак легкого, НМКРЛ, гипофракционирование, АВС, сердечно-сосудистая патология.

1 – ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.
г. Новосибирск, Россия.

2 – ГБОУ ПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.
г. Москва, Россия.

ALGORITHM SELECTION PROCEDURES EXPOSURE CHOOSE THE METHOD OF IRRADIATION IN PATIENTS WITH LUNG CANCER AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Anikeeva O.Yu.¹, Kizhaev E.V.², Filatov P.V.¹, Pashkovskaya O.A.¹, Polovnikov E.S.¹

Lung cancer remains one of the major problems of the modern oncology, despite of new diagnostics and improved treatment methods. Annually, more than 1,3 million lung cancer cases are newly diagnosed, representing 12% of all malignancies.

Purpose. To establish the differentiated approach that allows choosing the method of irradiation and development of the treatment protocol for patients with early stages non-operable lung cancer and concomitant cardiovascular diseases.

Materials and methods. Current research included 154 patients, which were treated using three methods of radiation therapy (1st group – 3D conformal RT with standard fractional dose 2 Gy; 2nd group – stereotactic 3D conformal RT with fractional dose 2,5-4 Gy, 5 times a week, total dose 70 Gy and with the use of ABC system; 3rd group – high dose stereotactic 3D conformal RT with fractional dose 15-18 Gy) in radiotherapy department of Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E.N. Meshalkin from October 2010 to October 2015.

Results. The highest local control rate for 3rd group was 93,7%. It was shown that techniques, where were used for 2nd and 3rd groups had a high efficiency without increasing toxicity on mediastinum for patients with severe cardiovascular diseases. In this investigation it was defined that the efficiency of high-dose hypofractionated radiation therapy and surgery treatment was matching. The usage of active control of respiratory excursion method provided precision and reproducibility setups, therefore, the risks of loco-regional progression was reduced. As a result of this study, the algorithm of the selection the radiotherapy methods was developed.

Conclusion. Stereotactic conformal radiation therapy with active respiratory control for early stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) is preferred for elderly patients with severe cardiovascular and respiratory diseases, which have contradictions to surgery.

Developed algorithm for stereotactic radiotherapy and radiosurgery for patients with NSCLC shows a decreasing toxicity on mediastinum and normal lung tissue while adequate antitumoral response is persisted.

Keywords: lung cancer, NSCLC, hypofractionation, ABC, cardiovascular diseases.

1 – Federal State Budgetary Institution “Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology” of the Ministry of Health. Novosibirsk, Russia.

2 – State Budgetary education institution “Russian medical academy of Postgraduate Education” of the Ministry of Health. Moscow, Russia.

В настоящее время общепризнанным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) I-II стадии является хирургическая резекция, но этот метод не всегда применим [1, 2, 6]. По данным нескольких мета-анализов, в которых оценивались результаты радикальных операций при НМКРЛ, показано, что при I стадии выживаемость более 5 лет составляет 61,4% больных, II стадии – 43,5%, III стадии – 19,6% больных [11, 20].

Разнообразие морфологических форм НМКРЛ и наличие других клинико-биологических особенностей данной патологии, а также существенная способность НМКРЛ к распространению как лимфогенным, так и гематогенным путями, позволяют добиться удовлетворительного результата в лечении только в том случае, когда опухолевый процесс еще не

вышел за пределы пораженного легкого и окружающих его ближайших зон регионарного метастазирования [8, 15]. В основе современной конформной лучевой терапии (ЛТ) (3D-конформной) лежит старый концептуальный подход, согласно которому с увеличением физической дозы будет уничтожаться большее количество клоногенных опухолевых клеток [15]. Следует учесть, что такой подход возможен, если увеличение дозы ограничено опухолью при защите нормальных тканей [16].

Методика конформной ЛТ выполняет эти условия, и интерес к этой технике был возобновлен после развития и внедрения новых способов визуализации, компьютерных средств и радиотерапевтического оборудования [10].

Разработанные системы планирования ЛТ позволяют получить трехмерное представление

об объеме опухоли, который нужно обработать, и объеме нормальных тканей, которые будут сэкономлены, и дают возможность вычислить дозы облучения в каждом из таких объемов [12].

Так как стереотаксическая конформная ЛТ обеспечивает хорошее покрытие мишени и лучшие возможности по сохранению нормальных тканей, современные методики ЛТ должны идеально подходить для ускоренной ЛТ, либо сочетанной лучевой и химиотерапии (ХТ) [17].

Использование высокодозного гипофракционирования ограничено токсичностью для здоровых тканей, в частности легкого [3]. В обязательном порядке при расчетах необходимо включать в объем мишени не только саму опухоль, но и микроскопическое распространение опухоли, а также учесть движение и дыхание пациента [2, 14].

Новые методы лучевой терапии применяются вместе с трехмерной рентгеновской визуализацией [9, 14], применяемой при высокодозной гипофракционной ЛТ для маленьких легочных опухолей (часто называемой стереотаксической радиотерапией (СТРТ)) [13].

Прогноз при НМКРЛ остаётся крайне низким [4, 7], даже у пациентов, подлежащих радикальной ЛТ. Хирургическое лечение начальных стадий заболевания по-прежнему является приоритетным, но для пациентов пожилой и старческой возрастной группы со сниженной легочной функцией и множеством сопутствующих заболеваний такие операции могут быть связаны с высоким риском послеоперационных осложнений [1, 2].

Исследование RTOG 0813 в 2011 году демонстрирует высокую клинико-рентгенологическую эффективность при применении высокодозного гипофракционного облучения для лечения ранних форм рака легкого (РЛ). Возможные преимущества гипофракционирования: более короткое общее время лечения, которое минимизирует ускоренную репопуляцию опухолевых клеток, эскалация дозы и удобство для пациента. Следует отметить, что данная методика уменьшает общее количество фракций, хотя индивидуальный сеанс облучения в этом случае длиннее [6, 8, 11]. Конкурирующая тяжелая сердечно-сосудистая патология, функциональный статус, дыхательная функция и возраст часто являются определяющими факторами при выборе гипофракционного метода лечения для этой группы пациентов [5, 15]. К сожалению, отбор пациентов для хирургической резекции не является стандартным [8].

Цель исследования: дифференцированный подход к выбору методики облучения и разработка протокола лечения больных начальными стадиями неоперабельного РЛ по клинико-

функциональному статусу с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы.

Представлены данные 154-х пациентов, которым проводилось три методики облучения в отделении радиотерапии ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина в период с октября 2010 по октябрь 2015 года.

Критерии включения в исследование:

– больные с морфологически верифицированным диагнозом НМКРЛ, I-IIA стадии T1-2vN0-1M0, пожилого и старческого возраста, не подлежащие оперативному лечению в связи с высоким хирургическим риском, обусловленным сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ССП);

– визуализируемый патологический субстрат по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки с контрастированием;

– отсутствие клинически значимой дыхательной недостаточности;

– объём лёгкого не ниже 1,5 литров;

– общий объем образования не более 125-150 см³, без признаков распада

– очаг до 5-6 см в наибольшем измерении;

– опухоль должна быть признана нерезектабельной по следующим рентгенографическим критериям: наличие прямой инвазии опухоли в средостение, крупные сосуды или трахею;

– пациент должен быть признан неоперабельным из-за высокого хирургического риска по клинической тяжести сопутствующей патологии;

– отказ пациента от хирургического метода лечения РЛ.

Критерии исключения:

– больные с НМКРЛ молодого и среднего возраста с сопутствующей СПП;

– больные с рецидивом первичной опухоли, метастатическим поражением легких;

– ранее проводимая лучевая терапия в зоне грудной клетки и легких;

– риск легочного кровотечения;

– распад опухоли;

– острый коронарный синдром у больных с НМКРЛ;

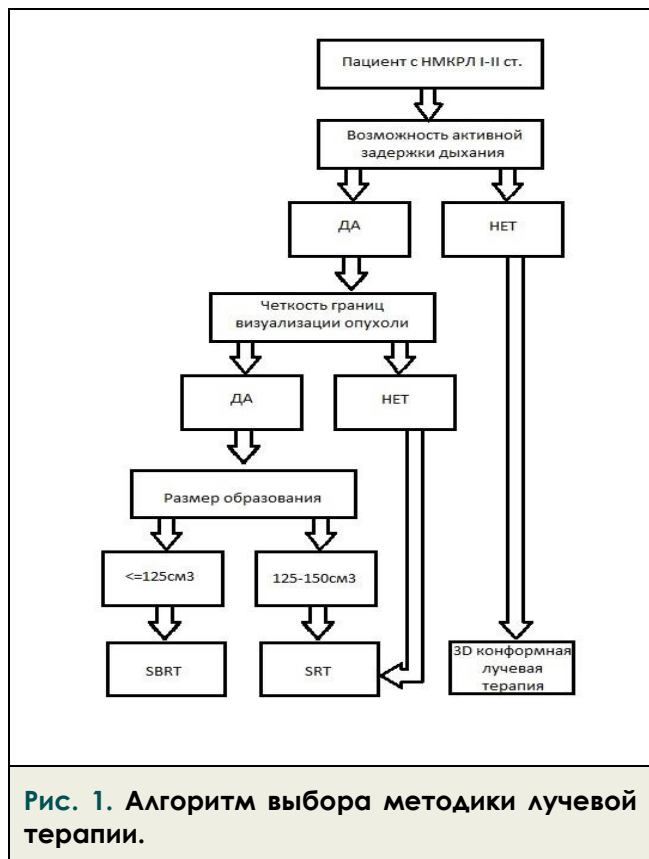
– острые нарушения мозгового кровообращения у больных НМКРЛ;

– индекс Карновского ниже 60%;

– операбельность больного НМКРЛ.

Среди включенных в исследование больных диагнозов НМКРЛ в 84% случаев был диагностирован у мужчин в возрасте старше 60 лет и только в 16% случаев диагноз НМКРЛ был поставлен у женщин. Средний возраст пациентов составил 65±3,2 года, большинство пациентов были старше 68 лет.

У всех больных клинический диагноз РЛ



подтвержден данными комплексного клинко-инструментального обследования, включающего рентгенологические исследования органов грудной клетки, бронхоскопию, спирометрию, МСКТ. При верификации у пациентов данного исследования ССП были использованы методы высокой достоверности, а именно ЭКГ, транссторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ).

в правом легком, в 48 случаях (55,8%) против 38 (44,2%), так и в левом легком у 37 больных (54,9%) против 31(45,1%). Как в правом легком, так и левом легком, аденокарциномы чаще были периферическими, чем центральными – 68,4% против 31,6% и 61,8% против 40,5% (p>0,05). Для плоскоклеточного РЛ отмечена обратная тенденция – наблюдалось преобладание центральных форм 67,4% против 31,6% в правом легком и 59,5% против 38,2% в левом легком. Опухоли чаще поражали правое легкое (p=0,03).

Почти все пациенты (n = 151, 98%) страдали конкурирующими (коморбидными) тяжелыми заболеваниями сердца. Клинически в 21% (n = 32) случаев диагностировалась недостаточность кровообращения I ст., в 63% (n = 97) – II ст. Ишемическую болезнь сердца имели 57% (n = 88) пациентов, II функциональный класс стенокардии напряжения – у 83% (n = 128) пациентов, III – у 17% (n = 26) пациентов. Артериальную гипертензию верифицировали в 71% случае (n = 109): II стадия – у 47%, III – у 53% больных. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе и по данным ЭКГ – у 84% пациентов. Ревматический порок сердца – в 5% (n = 8) случаев. Степень выраженности сердечной недостаточности у 3-х пациентов – III ст. В трех случаях у пациентов в анамнезе были перенесенные ишемические инсульты с различной степенью выраженности неврологического статуса.

С целью выбора адекватного метода ЛТ был разработан алгоритм выбора методики лучевой терапии. Схема алгоритма показана на рисунке 1.

Согласно данному алгоритму пациенты

Таблица №1. Распределение больных НМКРЛ в зависимости от стадии TNM.

Методика лечения	Стадия (TNM-классификация)		
	IA T1ab N0M0	IB T2a N0M0	IIA T1ab N1M0 T2b N0M0
Стандартная дистанционная ЛТ (n = 50)	5 (3,2 %)	24 (15,6 %)	21 (13,6 %)
Стереотаксическая конформная дистанционная ЛТ (n = 52)	6 (3,9 %)	22 (14,3 %)	24 (15,6 %)
Стереотаксическая гипофракционная конформная дистанционная ЛТ (n = 52)	8 (5,2 %)	34 (22,1 %)	10 (6,5 %)

По результатам гистологического анализа опухолевой ткани у пациентов была определена частота встречаемости следующих гистологических типов НМКРЛ. В 95 случаев был выявлен плоскоклеточный рак легкого, что составило 61,7% от общего количества обследованных пациентов. Аденокарцинома выявлена у 38,3% пациентов. В настоящем исследовании несколько чаще определялся периферический РЛ

были распределены по трем следующим группам:

- I – контрольная группа (RT). В нее было включено 50 пациентов с НМКРЛ I-II стадии, которым была проведена 3D-конформная ЛТ со стандартным фракционированием РОД (разовая очаговая доза) = 2 Гр, 5 раз в неделю СОД (суммарная очаговая доза) = 60–64 Гр;
- II – основная группа (SRT). В данную

группу по результатам отбора было включено 52 пациента с НМКРЛ I-II стадии, которым была проведена стереотаксическая 3D-конформная дистанционная радиотерапия с фракционированием в РОД = 2,5–4,0 Гр, 5 раз в неделю СОД = 70 Гр с использованием системы ABC (активный контроль за дыханием);

- III – основная группа (SBRT), в которую также было включено 52 пациента с НМКРЛ I-II стадии, которым была проведена стереотаксическая 3D-конформная дистанционная радиохирurgia, высокодозное гипофракционирование РОД = 15–18 Гр за фракцию, 3 процедуры СОД = 45–54 Гр с использованием системы ABC (активный контроль за дыханием).

В сформированных группах распределение больных НМКРЛ распределились в зависимости от стадии TNM, что отображено в таблице 1.

не визуализируется ни в одном измерении) или частичный (уменьшение облучаемого объема опухоли на 50% и больше от общего объема первичной опухоли), регресс опухоли, стабилизация (изменение облучаемого объема первичной опухоли в пределах $\pm 25\%$), или прогрессирование (увеличение облучаемого объема первичной опухоли на 25% и больше).

Показатель динамики облучаемого объема оценивался после выполнения контрольной МСКТ с контрастом через каждые 3, 6, 12 месяцев или в случае ухудшения по показаниям, в течение всего периода наблюдения.

Ограничение токсичности для органов в зоне риска. При конвенциональной фракционной ЛТ риск пневмонита коррелирует с V20 (доля в процентах от общего объема легкого, получающая дозу более 20 Гр), V13, MLD (средняя доза по легкому) и Veff (эффективный объем

Таблица №2. Основные принципы оконтуривания.

Оконтуривание:	Правое и левое легкое, пищевод, сердце, спинной мозг, аорта, трахея, л/у средостения, GTV, CTV, PTV, PTVnod, PTV2cm (для ABC+SABR).
Спинной мозг	Оконтуривается, исходя из границ позвоночного канала, и должен быть обрисован, начиная, как минимум, на 10 см выше границы PTV (или 4 см от границы PTVnod) и заканчивая на 10 см ниже границы PTV (или 4 см от границы PTVnod).
Пищевод	Оконтуривается в средостении и должен быть обрисован, начиная, как минимум, на 10 см выше верхней границы PTV (или 4 см от границы PTVnod) и заканчивая на 10 см ниже границы PTV (или 4 см от границы PTVnod).
Сердце	Сердце оконтуривается вместе с перикардом. Верхняя граница для оконтуривания начинается на уровне нижней стороны дуги аорты (аорто-легочное окно) и продлевается книзу до верхушки сердца.
Легкие	Правое и левое легкое необходимо оконтурить единой структурой, используя легочные окна, исключая GTV, трахею и бронхи.
PTV2cm	PTV+2 см во всех направлениях, только для ABC+SABR

Как видно из таблицы, в каждой из групп с различным режимом ЛТ преобладала IV стадия, у 80 больных (52%). Наблюдается равномерное распределение этой категории пациентов по всем 3 сформированным группам.

Анализ выживаемости заключался в оценке общей и безрецидивной выживаемости. Общая и безрецидивная выживаемости оценивались как срок от даты окончания лечения до даты возникновения клинического события (смерть, рецидив) или даты последнего наблюдения.

Для оценки реакции пациента на облучение использовались критерий Макдональда, который ранее применялся в нейроонкологии [15,19]. Рентгенографический контроль производился по КТ-сканам на 3-м месяце по следующим критериям: полный (опухолевый процесс

легких) [9, 14]. Наиболее объективный параметр, предсказывающий развитие пневмонита на основе дозы за фракцию, не известен, V20 считается наиболее подходящим.

Клиническая токсичность оценивалась согласно предложенной классификации общих критериев токсичности (RTOG, 2006, верс. 3.0).

Лучевая терапия проводилась на стереотаксическом комплексе, на базе линейного ускорителя Elekta Axesse.

Протокол предлучевой подготовки включал в себя МСКТ, топометрическое исследование, которое проводилось на 16-срезовом МСКТ сканере Toshiba LB (Япония) с контрастированием. В работе использовались различные устройства для фиксации пациентов (в основном Т-образная перекаладина). Пациент располагался на спине с отведением рук за голову. На

этапе предлучевой подготовки было выполнено МСКТ в двух сериях на свободном дыхании и серия исследований при помощи системы активного контроля за дыханием (ABC – active breathing coordinator).

Оконтуривание и совмещение изображений проводилось на станции оконтуривания Focal Pro, расчёт лечебного плана – на планирующей системе Ergo++. GTV (внутренний объем мишени) были очерчены согласно данных визуализации и атласов RTOG.

контролировать точность и воспроизведение укладок.

Результаты и обсуждение.

Оценка локального ответа после лучевого лечения была проведена во всех 154-х наблюдениях. У пациентов, у которых отсутствовали данные контрольных МСКТ, результаты лечения оценивались только по данным рентгенографии лёгких и общей выживаемости.

Частота локального контроля была наиболее высокой в 3-й группе (через 3 мес) – 93,7 %,

Таблица №3. Границы клинических отступов.

Клинические отступы:	RT	SRT+ABC	SBRT+ABC
GTV	По границе визуализации	По границе визуализации	По границе визуализации
CTV(см)	1,0	0,5	=GTV
PTV (см)	$PTV= 2,5\Sigma+0,7\sigma^a)$		

^{a)} В формуле Σ – систематическая ошибка, а σ – случайная ошибка в определении положения мишени облучения.

Условием обеспечения единообразия при оценках реакций на лечение и выживаемость было использование одинаковых принципов оконтуривания, которые перечислены в таблице 2.

Границы клинических и физических отступов, используемых в работе, представлены в таблицах 3, 4.

а I и II группах 66,0% и 82,6%, соответственно.

В ранние сроки, непосредственно после ЛТ – улучшение состояния отмечено у 12 (7,8%) пациентов с IA и 40 (26,0%) пациентов с IB стадией, 18 (11,7%) больных со IIA стадией, что выражалось в достижении ремиссии опухолевого процесса (отсутствие признаков увеличения объема опухоли или снижение объема опухоли

Таблица №4. Клинические отступы PTV в зависимости от расположения опухоли и режима задержки дыхания.

	S,см	I,см	A,см	P,см	L,см	R,см
Верхняя и средняя доля	1,0	1,5	1,5	1,0	1,0	1,0
Нижняя доля	2,0	3,0	2	1,5	1,5	1,5
ABC+Верхняя и средняя доля	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ABC+Нижняя доля	1,0	1,0	0,7	0,7	0,7	0,7

Облучение проводилось инновационной методикой VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) – ротационное объемно-модулированное облучение. В охвате PTV стремились достичь единообразия и сопоставимости, согласно заданным лечебным планам с учётом подвижности самого органа и его структурной неоднородностью. Наличие системы контроля по изображению (IGRT) позволило

уже во время лечения), снижении клинических признаков, таких как кашель, повышение температуры, общую утомляемость.

Мы проследили общую и безрецидивную выживаемость больных НМКРЛ с сопутствующей ССП в зависимости от варианта лучевой терапии (Рис. 2).

При сравнении кривых выживаемости методом Каплан-Мейера отмечено, что во всех

группах больных, получивших ЛТ, достигнута медиана выживаемости в 31 мес. от начала ЛТ, при общем периоде наблюдения 46 мес. Различия между кривыми общей выживаемости оказались статистически не значимы ($p=0,7742$). Медиана безрецидивной выживаемости от начала ЛТ, составила 26 мес. при общем периоде наблюдения 38 мес. Различия между кривыми безрецидивной выживаемости статистически не значимы ($p=0,392$). При сравнении кривых выживаемости без летальных исходов, обусловленных ССП отмечено, что медиана безрецидивной выживаемости от начала ЛТ, составила 21 мес. при общем периоде наблюдения 26 мес. Различия без существенных различий между кривыми безрецидивной выживаемости ($p=0,392$).

Острых лучевых реакций и осложнений, связанных с облучением по шкале RTOG (2006, верс. 3.0) III-V стадии, не было. Поздние лучевые осложнения во всех трех группах II-III ст. согласно шкале (LENT SOMA, 1995) были выявлены у 15-ти пациентов (11,9 %). В случаях, когда опухоль расположена в непосредственной близости от корня легкого, в первую очередь следует обращать внимание на лучевую нагрузку медиастинального отдела. Надо отметить, что у 128-ми пациентов (83,3 %) не было выявлено значительных нарушений гемодинамики или декомпенсации сердечно-сосудистой системы, потребовавших прервать лечение. У 4-х пациентов нарушение ритма, изменение гемодинамики возникали через несколько недель после лучевого лечения. Эти осложнения носили

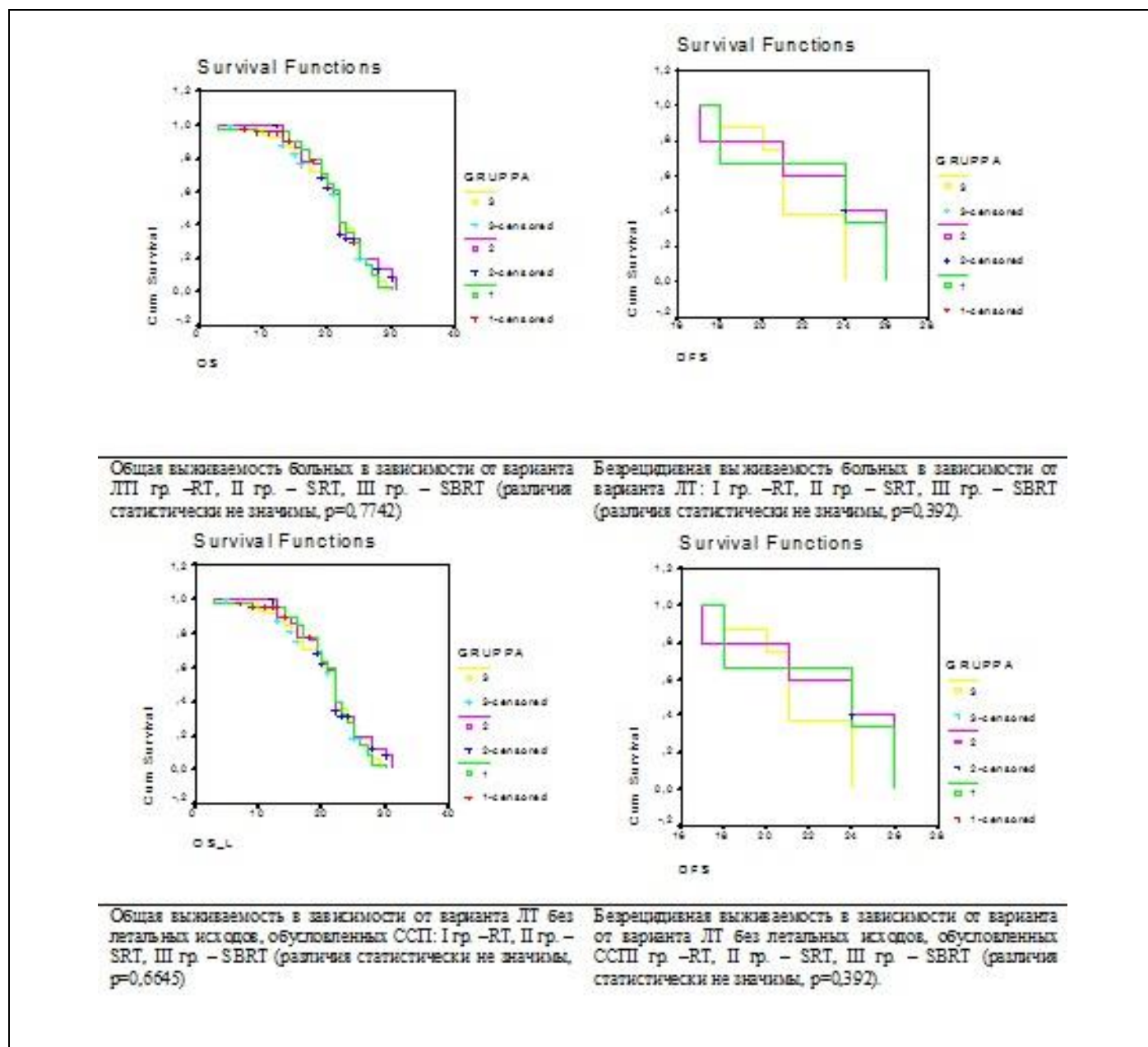


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость больных НМКРЛ с сопутствующей ССП в зависимости от варианта лучевой терапии.

обратимый характер и купировались приемом стандартных кардиотропных, гипотензивных препаратов. Был выявлен единичный случай развития лучевого эзофагита на фоне проводимой высокодозной гипофракционной ЛТ злокачественного образования в верхней доле легкого. Также в 1-м случае при проведении высокодозного (III-SBRT) облучения периферического очага, расположенного субплеврально в заднем (S10) сегменте нижней доли левого легкого, была выявлена эритема II st. подкожной клетчатки в проекции облучения.

В данном исследовании было отмечено, что проведение высокодозной гипофракционированного облучения дает непосредственные результаты эффективности, сопоставимые с хирургическим вмешательством. По данным публикуемой литературы [2, 3, 13] данный метод позволяет достигать более эффективного клинического и рентгенологического контроля над опухолью, не увеличивая при этом в раннем постлучевом периоде нагрузку, на уже скомпрометированную тяжелой кардиологической патологией сердечно-сосудистую систему.

Метод активного контроля экскурсии легкого обеспечивает точность укладки и воспроизводимость, тем самым снижая риск локорегионарного прогрессирования при проведении стереотаксического облучения легкого у включенных в исследование больных.

Разработанный протокол проведения стереотаксической радиотерапии и радиохирургии у больных НМКРЛ эффективно снижает лучевую нагрузку на органы средостения и ткань легкого, сохраняя противоопухолевый ответ, сопоставимый в группе радиохирургии с хирур-

гическим вмешательством.

Заключение.

1. Стереотаксическая конформная дистанционная лучевая терапия с активным контролем за дыханием начальных стадий заболевания НМКРЛ является предпочтительной у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем пожилой и старческой группы, имеющих противопоказания к оперативному лечению.

2. При сравнении непосредственных результатов лечения с применением методов стандартной лучевой терапии, стереотаксического динамического фракционирования в сочетании с активным контролем за дыханием и методом стереотаксической высокодозной гипофракционной радиотерапии установлено наличие объективного локального ответа на лечение во всех трех группах. Частота локального контроля на 3 месяце наблюдения была наиболее высокой в группе стереотаксической радиохирургии – 93,7%, а I и II группах 66,0% и 82,6%, соответственно. Получен наименьший процент проявления лучевых реакций и осложнений после проведения курса лучевой терапии при стереотаксических методиках облучения.

3. Разработанный протокол проведения стереотаксической радиотерапии и радиохирургии у больных НМКРЛ характеризовался снижением лучевой нагрузки на органы средостения и ткань легкого при сохранении адекватного противоопухолевого ответа.

Список литературы:

1. Арсеньев А. И. Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология*. 2006; 7(3): 154–160.
2. Анисеева О. Ю., О. А. Пашиковская, П. В. Филатов. Выбор дозы у больных раком легкого с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. *Украинский радиологический журнал*. 2013; 2: 152–154.
3. Анисеева О.Ю., Самойлова Е.А., Филатов П.Ф. и др. Методика высокодозной гипофракционной стереотаксической лучевой терапии для злокачественных опухолей легкого. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012; 4: 61–66.
4. Грушко Я. М. Рак лёгкого и его профилактика. *Вопросы онкологии*. 2005; 5: 624–633.
5. Давыдов М.И., Акчури Р.С., Герасимов С.С. и др. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Хирургия*. 2010; 8: 4–11.
6. Дударев А. Л. Лучевая терапия. Л., Медицина, 1988. 192 с.
7. Кузин М. И., Чистова М. А. Опухоли. М., Медицина, 2003. 214 с.
8. Немелкоклеточный рак легкого: рекомендации Национальной онкологической сети (NCCN, версия 2.2006). Пер. D. S. Ettinger [et al.]. *The NCCN 2.2006. Non-small cell lung cancer guideline*. Available at: http://www.oncology.ru/specialist/treatment/standards/thoracobdominal/not_fine_cell_cancer_lung.pdf
9. Aoki T., Nagata Y., Negoro Y. et al. Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance. *Radiology*. 2004; 230(1): 101–108.
10. Arvidson N.B., Khuntia D., Tomé W.A. Dose escalation model for limited-stage small-cell lung cancer. *Radiation Oncol*. 2009; 9(3): 379–385.
11. Crino L., Weder W., van Meerbeek J., Felip E. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при начальных и местнораспространенных стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO): пер. с англ. ESMO Guidelines Working Group. М., Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010: 155–169.
12. Grimm J., LaCouture T., Croce R. et al. Dose tolerance limits

and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2011; 12(2): 3368–3393.

13. Iyengar P., Westover K., Timmerman R.D. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013; 34(6): 845–854.

14. Leter E.M., Cademartiri F., Levendag P.C. et al. Four-dimensional multislice computed tomography for dertermination of respiratory lung tumor motion in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(3): 888–892.

15. Macdonald D, Cascino T, Schold SJ et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Onco.* 1990; 8: 1277–1280.

16. Prokakis C., Koletsis E., Apostolakis E. et al. Combined heart surgery and lung tumor resection. *Med Sci Monit.* 2008; 14(3): CS17–CS21.

17. Rademaker J., Schoder H., Ariaratnam N.S. et al. Coronary

artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma : coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(1): 32–37.

18. 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; 24(30): 4833–4839.

19. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Onco.* 1990; 28(11): 1963-1972.

20. Wright G, Manser RL, Byrnes G et al. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thorax.* 2006; 61: 597–603.

References:

1. Arsentev A.I. Adjuvant chemotherapy and radiation therapy for resectable non-small cell lung cancer. *Practical oncology.* 2006; 7(3): 154–160 (in Russian).

2. Anikeeva O.Yu., Pashkovskaya O.A., Filatov P.V. Dose selection in lung cancer patients with cardiovascular diseases. *Ukrainskij radiologicheskij zhurnal.* 2013; 2: 152–154. (in Russian).

3. Anikeeva O.Yu. Samoylova E.A., Filatov P.V. et al. High dose stereotactic radiation therapy for malignant lung tumors. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokirurgiya.* 2012; 4: 61-66. (in Russian)

4. Grushko Ya. M. Lung cancer and its prevention. *Voprosy onkologii.* 2005; 5: 624–633. (in Russian).

5. Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S. et al. Surgery of patients with lung cancer and severe cardiovascular diseases. *Khirurgiya.* 2010; 8: 4–11. (in Russian).

6. Dudarev A.L. Radiotherapy. *L., Medicina,* 1988. 192 p. (in Russian).

7. Kuzin M.I., Chistova M.A. Tumors. *M., Medicina,* 2003. 214 c (in Russian).

8. Non-small cell lung cancer guideline. (NCCN, версия 2.2006). Transl. D. S. Ettinger [et al.]. The NCCN 2.2006. Available at: http://www.oncology.ru/specialist/treatment/standards/thoracobdominal/not_fine_cell_cancer_lung.pdf

9. Aoki T., Nagata Y., Negoro Y. et al. Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance. *Radiology.* 2004; 230(1): 101–108.

10. Arvidson N.B., Khuntia D., Tomé W.A. Dose escalation model for limited-stage small-cell lung cancer. *Radiation Oncol.* 2009; 91(3): 379–385.

11. Crino L., Weder W., van Meerbeeck J., Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment

and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 5(Suppl): 103-15. doi: 10.1093/annonc/mdq207.

12. Grimm J., LaCouture T., Croce R. et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2011; 12(2): 3368–3393.

13. Iyengar P., Westover K., Timmerman R.D. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013; 34(6): 845–854.

14. Leter E.M., Cademartiri F., Levendag P.C. et al. Four-dimensional multislice computed tomography for dertermination of respiratory lung tumor motion in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(3): 888–892.

15. Macdonald D, Cascino T, Schold SJ et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Onco.* 1990; 8: 1277–1280.

16. Prokakis C., Koletsis E., Apostolakis E. et al. Combined heart surgery and lung tumor resection. *Med Sci Monit.* 2008; 14(3): CS17–CS21.

17. Rademaker J., Schoder H., Ariaratnam N.S. et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma : coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(1): 32–37.

18. 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; 24(30): 4833–4839.

19. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Onco.* 1990; 28(11): 1963-1972.

20. Wright G, Manser RL, Byrnes G et al. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thorax.* 2006; 61: 597–603.