

*А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, А.А. Барчук, Ф.Е. Антипов, А.Ю. Зозуля,
Ю.С. Мельник, К.Э. Гагуа, А.О. Нефедов, С.А. Тарков, Н.Ю. Аристидов*

Перспективы использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях лёгких

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рак легкого (РЛ) — распространенное злокачественное новообразование (ЗН) с высоким уровнем смертности, часто выявляемое на III–IV стадии опухолевого процесса. Считается, что внедрение скрининга может изменить это соотношение в пользу ранних форм и позволит выявлять заболевание на I–II стадиях у 60% больных. Метастатический первичный РЛ возникает у 4–10% пациентов в течение 5 лет после лечения. Наличие олигометастазов только в легких (1–5 очагов) — встречается у 6–40% больных ЗН, а полная метастазэктомия позволяет добиться увеличения 5-летней выживаемости до 20–40%. Хирургическое лечение, в связи с функциональными ограничениями, может быть выполнено только у 65–70% больных. Стереотаксическая лучевая терапия (ЛТ) позволяет в короткие сроки производить точную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей и демонстрирует локальный контроль до 85–95% и 3-летнюю общую выживаемость 60–80%. Улучшение результатов лечения ранних стадий РЛ и олигометастатического поражения легких с использованием стереотаксической ЛТ лежит на пути оптимизации режимов фракционирования и дозы ($BED_{10} \geq 100$ Гр). В данном обзоре, на основе анализа большого числа публикаций и собственного опыта, анализируются эффективность и безопасность проведения стереотаксической ЛТ, показания, методологические аспекты планирования, фракционирования, рассматриваются дозовые ограничения на критические органы, лучевые реакции и осложнения. Показано, что с учётом предполагаемого высокого потенциала метода необходимо продолжение рандомизированных контролируемых исследований у пациентов этих групп.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; олигометастазы, конформная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, функциональная операбельность

Введение. Заболеваемость РЛ в мире достигает 1,2 млн случаев, что приводит к ежегодной гибели 183 000 человек в Европе и 160 000 в США. В Российской Федерации РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Количество заболевших РЛ ежегодно превышает 50 тыс. человек, причём умирают от него 90–96% заболевших, а свыше 50% из них — уже в год постановки диагноза. 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за последние полвека не меняется, не превышая 15–20%. Эффективность лечения РЛ находится в прямой зависимости от распространённости опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий. Так, если для I стадии 5-летняя выживаемость может достигать 70–80%, то для IV не превышает 5%. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остаётся не решённой проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея местнораспространённые, либо генерализованные формы опухоли. Предполагается, что внедрение скрининговых программ для РЛ на основе, прежде всего, низкодозной компьютерной томографии (КТ) позволит выявлять заболевание на I–II стадиях у 60% пациентов. Восемьдесят процентов всех случаев — немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). Метастатический первичный РЛ возникает у 4–10% пациентов в течение 5 лет после лечения НМРЛ. Проблема РЛ перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено как уровнем заболеваемости, так и неудовлетворительными отдалёнными результатами лечения. Хирургическое лечение, являющееся стандартом лечения локализованного НМРЛ, в связи с функциональными ограничениями может быть выполнено только у 65–70% больных, а у пациентов старше 75 лет их доля не превышает 50%. Стандартная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с классическим фракционированием дозы при ранних стадиях РЛ недостаточно эффективна и обеспечивает локальный контроль (ЛК) в 20–70%, при 3-летней общей

выживаемости (ОВ) 20–60%. У 25% пациентов с НМРЛ, получавших стандартную химиолучевую терапию возникают местные рецидивы. Легкие занимают лидирующие позиции по частоте метастатического поражения (6–30%), причем у 60–70% больных в течении длительного времени они остаются единственным местом реализации отдаленных метастазов [2, 10, 20, 28].

Поиск литературы был проведен в октябре – декабре 2020 г. с использованием медицинских баз данных: Medline/PUBMED (Национальная медицинская библиотека, США)/EMBASE (Elsevier, Нидерланды), Cochrane Library (Великобритания), Scopus, Web of Science, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ. Публикации были включены на основе предварительно определенных критериев приемлемости для каждого клинического аспекта — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, официальные клинические североамериканские и европейские рекомендации. При проведении анализа использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в принятом формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения соответствующих фактических данных.

Одним из наиболее перспективных методов радикального лечения раннего РЛ (I–II стадии: T1–2N0M0, реже T3N0M0) и олигометастазов ЗН в легких является стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) — вид дистанционной лучевой терапии, позволяющий в короткие сроки производить точное подведение к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Метод был внедрен в практику в 1967 г. и долгое время применялся при лечении интракраниальных опухолевых поражений. Лишь в 90-е годы XX в. было начато использование СТЛТ для лечения экстракраниальных ЗН, а в 2001 г. метод одобрен FDA (Food and Drug Administration) в США, и в настоящее время включен в мировые стандарты лечения онкологических больных [1, 28, 32].

При планировании СТЛТ на этапе диагностики проводится полное клиническое обследование. Изучается комплекс лабораторных данных и функциональный статус, в том числе эхокардиография и спирометрия. К обязательным методам инструментального обследования относятся компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости и малого таза с контрастированием для исключения генерализации опухолевого процесса и фибробронхоско-

пия. В ряде случаев используются эмиссионные и гибридные методы — позитронно-эмиссионная и однофотонная КТ (ПЭТ/ОФЭКТ) в сочетании с рентгеновской КТ. Неотъемлемым диагностическим этапом является морфологическое подтверждение опухолевого процесса. Для этого используются различные методы — трансторакальная чрескожная трепан-биопсия/тонкоиговая аспирационная биопсия периферических узлов в паренхиме легкого с различной навигацией (КТ, флюороскопия, реже УЗИ); бронхоскопическая щипцевая биопсия; эндобронхиальная/эндоэзофагеальная ультрасонография с чресbronхиальной биопсией; видеоторакоскопия/медиастиноскопия/медиастинотомия; в том числе для исключения метастатического поражения сомнительных внутригрудных лимфатических узлов. При возможности выполняется молекулярное тестирование на активацию K-ras, мутацию EGFR, MET, RET перестройки генов ROS и ALK, экспрессию PDL. В отдельных исключительных случаях (высокий риск биопсии, очень низкие функциональные резервы) возможно проведение СТЛТ решением мультидисциплинарного консилиума без верификации [2, 9, 28, 32].

Показаниями к проведению СТЛТ при лечении ранних форм НМРЛ являются: 1) наличие морфологически верифицированной первичной периферической опухоли легкого <5 см; 2) отсутствие клинико-инструментальных признаков поражения регионарных лимфоузлов (T1–2/N0); 3) отсутствие генерализации; 4) функциональная неоперабельность и отказ от хирургического лечения; 5) олигометастатическое поражение легких при различных ЗН; 6) по индивидуальным показаниям возможно использование СТЛТ при большем диаметре первичной опухоли (до 7 см), при центральном раке, при множественных синхронных поражениях и при инвазии в грудную стенку [1, 2, 10, 28].

Специфическими *противопоказаниями* к СТЛТ являются: 1) неспособность пациента находиться на столе более 30 мин; 2) наличие активных воспалительных процессов в легких; 3) интерстициальные заболевания легких. К общим противопоказаниям относятся: 1) острый инфаркт миокарда; 2) острое нарушение мозгового кровообращения; 3) некорректируемая коагулопатия; 4) декомпенсированная моно- и полиорганная недостаточность; 5) ожидаемая время жизни менее 2 мес.; 7) кахексия; 8) психические заболевания с неадекватным поведением; 9) активный туберкулез лёгких.

Моделирование и планирование СТЛТ. Внедрение технологий, обеспечивающих достижение высокого градиента дозы, в том числе, лучевой терапии с модуляцией интенсивности

(ИМРТ), включая ротационные режимы ИМРТ, ЛТ контролируемой по изображениям, позволило более безопасно подводить высокие дозы к мишеням сложной геометрии с минимальной дозой нагрузкой на окружающие ткани. Разработка систем интрафракционного слежения за опухолью, четырехмерного КТ-планирования (4DCT), активного контроля дыхания с отслеживанием доставки дозы к смещаемым целям, в том числе, обеспечение облучения мишени в отдельные фазы дыхательного цикла, являются важнейшими стратегиями управления при проведении СТЛТ и позволяют расширить сферу применения метода. Особенностью опухолевых очагов в лёгких является возможность смещения мишени в процессе дыхания, которое зависит от расположения опухоли. В верхних и парамедиастинальных отделах смещение очага, как правило, не превышает 1–5 мм, а в нижних долях и в наддиафрагмальных областях оно может достигать 2–3 см. Для уменьшения влияния смещения опухоли используют разные маневры контроля (синхронизации) дыхания. Наиболее часто используют подходы, позволяющие учитывать движение опухоли в акте дыхания: формирования отступов с учетом смещения опухоли при дыхании (ITV), тренировка с аудиовизуальной обратной связью, задержка дыхания, абдоминальная компрессия и интрафракционная методика отслеживания опухоли в реальном времени с динамической коррекцией траектории пучка и/или стола, облучение в отдельные фазы дыхательного цикла. Иногда используется система динамического отслеживания с чрескожной установкой в легкое маркеров, основными недостатками которой являются длительность облучения и риск возникновения пневмоторакса. В настоящее время осуществляются попытки внедрить эндоскопическую установку маркеров или внутрибронхиальных спиралей в условиях навигационной бронхоскопии [2, 9, 28, 32].

При планировании проведения СТЛТ рекомендуемая величина среза КТ $\leq 1,5$ мм. Предпочтительно использовать 4D-КТ или усредненные изображения с учетом максимального вдоха и выдоха. Часто используется технология планирования СТЛТ с формированием внутреннего клинического объёма (ITV). При этом контур включает в себя контур мишени (GTV) с допуском на смещение опухоли на высоте вдоха и выдоха и меняется в зависимости от интенсивности экскурсии лёгких. iGTV формируется как проекция максимального смещения мишени в дыхательном цикле на основе 4DCT. GTV/iGTV определяется как опухоль, видимая на КТ в окне легочного режима (уровень — 600, Hounsfield units — HU; ширина окна ± 1600 HU). Оптимальным для

определения медиастинальных мишеней является средостенное окно (уровень 20 HU; ширина окна ± 400 HU). Согласно текущим рекомендациям RTOG: 1) при невозможности планирования с 4D-СТ: PTV=GTV+10 мм в краниокаудальном и 5 мм в остальных направлениях; 2) при использовании 4D-СТ: PTV=ITV+3–5 мм по всем осям; 3) V_{Rx} доза $\geq 95\%$ PTV; $V90 \geq 99\%$ PTV; 4) превышение дозы ($\geq 105\%$ Rx дозы) должно попадать в PTV; 5) индекс комфортности $\leq 1,2$; 6) возможно проведение облучения без использования выравнивающих фильтров, что позволяет повышать мощность дозы до 2000–2400 мониторных единиц/мин, и сокращать время сеанса лучевой терапии; 7) обязательным является дозиметрический контроль планов облучения [1, 10, 20, 28].

Рекомендуемые дозы. При расчете дозы для контроля опухоли при НМРЛ целесообразно использовать соотношение α/β [alpha/beta]=10, а биологически эквивалентная доза (EQD₂) должна превышать 100 Гр. Доза и режим фракционирования определяются ограничениями по токсичности облучения для облучаемых нормальных тканей. Целесообразность изменения дозы в зависимости от гистологического типа опухолевых очагов, объема, локализации и первичного, либо метастатического их характера находится в стадии изучения. В настоящее время, наиболее часто, используются следующие режимы СТЛТ: 25–34 Гр×1 фракция; 18 Гр×3 фракции; 20 Гр x 3 фракции; 13,5 Гр×4 фракции; 12 Гр×4 фракции; 10 Гр×5–6 фракций. Крупные фракции (более 20 Гр) обычно применяются при расположении опухоли на периферии — в плащевой и промежуточной зонах легкого. При срединной (прикорневой и парамедиастинальной) локализации обычно используют разовую очаговую дозу менее 13,5 Гр, поскольку EQD₂ ограничена возможной токсичностью для центральных бронхов и трахеи, сердца, пищевода и спинного мозга. Доза, как правило, предписывается по 60–90% изодозе с $\geq 95\%$ охватом PTV [2, 9, 28, 32]. В случае повторного проведения лучевой терапии целесообразно суммирование первичного и повторного планов СТЛТ. При планировании СТЛТ важно соблюдать существующие ограничения на критические органы (таблица).

Подведение дозы осуществляется в соответствии с текущими протоколами ежедневно или через день. Возможно использование одного или нескольких изоцентров, в зависимости от имеющейся аппаратуры. Верификация положения мишени должна осуществляться преимущественно проведением КТ в конусном пучке, либо с помощью киловольтных рентгеновских снимков (при использовании маркеров) на столе ускорителя.

Ограничения доз на критические органы при планировании СТЛТ легких

Структура	Число фракций	Ограничения доз (ранее регионарная лучевая терапия не проводилась)
Лёгкое	1	$V7 < 1500 \text{ см}^3$, $V20 < 30\%$; $\leq 13 \text{ Гр}$
	3	$V11.6 < 1500 \text{ см}^3$, $V20 < 10\%$; $\leq 18 \text{ Гр}$
	5	$V12.5 < 1500 \text{ см}^3$, $\leq 25 \text{ Гр}$
Центральные бронхи и трахея	1	$V10.5 < 4 \text{ см}^3$, $D_{\max} 20,2 \text{ Гр}$
	3	$V15 < 4 \text{ см}^3$, $D_{\max} 30 \text{ Гр}$, $1 \text{ см}^3 < 30 \text{ Гр}$
	5	$V16.5 < 4 \text{ см}^3$, $D_{\max} 40 \text{ Гр}$, $1 \text{ см}^3 < 32 \text{ Гр}$
Грудная стенка	1	$V22 < 1 \text{ см}^3$, $D_{\max} 30 \text{ Гр}$
	3	$V28.8 < \text{см}^3$, $D_{\max} 36.9 \text{ Гр}$, $V30 < 30 \text{ см}^3$
	5	$V35 < 1 \text{ см}^3$, $D_{\max} 43 \text{ Гр}$, $V30 < 30 \text{ см}^3$
Сердце	1	$V16 < 15 \text{ см}^3$, $D_{\max} 18-22 \text{ Гр}$
	3	$V24 < 15 \text{ см}^3$, $D_{\max} 24-30 \text{ Гр}$, $1 \text{ см}^3 < 24 \text{ Гр}$
	5	$V32 < 15 \text{ см}^3$, $D_{\max} 27-38 \text{ Гр}$, $1 \text{ см}^3 < 27 \text{ Гр}$
Пищевод	1	$V11.9 < 5 \text{ см}^3$, $D_{\max} 14-15,4 \text{ Гр}$
	3	$V17.7 < 5 \text{ см}^3$, $D_{\max} 24-26 \text{ Гр}$
	5	$V19.5 < 5 \text{ см}^3$, $D_{\max} 27-35 \text{ Гр}$
Плечевое сплетение	1	$V14 < 3 \text{ см}^3$, $D_{\max} 16-17,5 \text{ Гр}$
	3	$V20.4 < 3 \text{ см}^3$, $D_{\max} 24 \text{ Гр}$, $1 \text{ см}^3 \leq 24 \text{ Гр}$
	5	$V 27 < 3 \text{ см}^3$, $D_{\max} 30-32 \text{ Гр}$, $1 \text{ см}^3 \leq 27 \text{ Гр}$
Спиной мозг	1	$V10 < 0.35 \text{ см}^3$, $D_{\max} 12-14 \text{ Гр}$, $\leq 13 \text{ Гр}$
	3	$V18 < 0.35 \text{ см}^3$, $D_{\max} 18-21,9 \text{ Гр}$, $\leq 18 \text{ Гр}$
	5	$V23 < 0.35 \text{ см}^3$, $D_{\max} 25-30 \text{ Гр}$, $\leq 25 \text{ Гр}$
Кожа	1	$V23 < 10 \text{ см}^3$, $D_{\max} 26 \text{ Гр}$
	3	$V30 < 10 \text{ см}^3$, $D_{\max} 33 \text{ Гр}$, $\leq 24 \text{ Гр}$
	5	$V36.5 < 10 \text{ см}^3$, $D_{\max} 39,5 \text{ Гр}$
Перикард	5	$D_{\max} < 22 \text{ Гр}$, $V_{32} < 15 \text{ см}^3$
Аорта	3	$D_{\max} < 45 \text{ Гр}$
	5	$D_{\max} < 52,5 \text{ Гр}$

При смещении мишени во время дыхательного цикла на 10 мм и более предпочтительно облучение, синхронизированное с дыханием [2, 10, 20, 28].

Клиническая эффективность СТЛТ существенно превосходит ожидания, построенные на классической линейно-квадратичной модели и традиционных радиобиологических принципах 4R, определяющих фракционирование (repair — redistribution — reoxygenation — repopulation). При СТЛТ большинство клеточных повреждений летальны и репарация не происходит. Перераспределение в клеточном цикле и реоксигенация не имеют существенного значения, поскольку за короткое время уничтожаются практически все опухолевые клетки, включая малочувствительные к облучению и гипоксические. Репопуляция реализуется через 2–3 нед после ДЛТ, а СТЛТ осуществляется в более короткие сроки (1–5 фракций в течение 1 нед). Предпринимаются попытки создания модифицированных универсальных линейно-квадратичных моделей [15, 22, 24,

34]. Однако, взаимосвязь между биологическими эффектами высоких доз облучения за фракцию и фактической клинической эффективностью этими моделями пока до конца не объясняется, что связано, в том числе, и с косвенными радиационно-индуцированными эффектами. К ним относятся повреждения эндотелия сосудов, приводящие к агрегации тромбоцитов, нарушению кровотока, ишемии и некрозу опухоли и активация иммунных процессов. Важнейшим иммунным феноменом является абскопальный эффект, связанный с повреждением опухолевых клеток и массивным высвобождением антигенного материала, и проявляющийся уменьшением необлученных опухолевых очагов после облучения других очагов [4, 13, 24].

Токсичность, лучевые реакции и осложнения могут быть острыми (менее 6 нед) и поздними (после этого срока). К острой токсичности относятся: 1) слабость, утомляемость; 2) кашель, одышка; 3) боль в грудной полости; 4) плеврит (пневмонит); 5) эзофагит; 6) дерматит.

Поздняя токсичность, развивающаяся после 6 нед, проявляется как 1) постоянные кашель и одышка; 2) лучевой пульмонит; 3) плевсит; 4) боль в грудной клетке и переломы ребер; 5) постлучевые изъязвления на коже; 6) стриктура пищевода и трахеопищеводные свищи; 7) повреждение сосудов, которое может приводить к ограниченному кровохарканью или фатальному массивному кровоизлиянию. Риск возникновения пульмонитов возрастает с увеличением числа полей, интенсивным курением, возрастом, предшествующим применением стероидов и сопутствующей патологией. При возникновении осложнений может проводиться местная или системная фармакотерапия [2, 9, 28].

Результаты проведения СТЛТ при раннем НМРЛ (T1–2N0) демонстрируют 3–5-летние ЛК 85–95% при ОВ 50–95%. Так, в I фазе исследования CALGB 39904 [7] показатели ЛК составили 92,3%, а выживаемость без отдаленного метастазирования — 82,1%. Случаев поздней токсичности 3–4 степени не было [7]. Nordic Study Group [6] во II фазе исследования эффективности СТЛТ (45–66 Гр за 3 фракции) продемонстрировали 3-летние ЛК и ОВ 88,4% и 59,5% соответственно. Частота отдаленного метастазирования составила 16%. Риск местного рецидивирования и генерализации при опухолях T2 против опухолей T1 был существенно выше — 41% против 18% ($p=0,027$) [6]. Представлены результаты II фазы исследования RTOG 0236 [32] — 3-летний ЛК составил 98%, а ОВ достигала 56%. Токсичность 3 и 4 степени были 12,7% и 3,5% соответственно. Исходно низкие дыхательные резервы не влияли на количество осложнений [31, 32]. Farikis A.J. и соавт. [11] показали во II фазе исследования эффективности СТЛТ (60–66 Гр за 3 фракции), что 3-летние ЛК и ОВ составили 88,1% и 42,7% соответственно. Токсичность ≥ 3 степени достигала 10,4% при удаленном и 27,3% при срединном расположении опухоли ($p=0,088$) [11,31]. Во II фазе исследования JCOG 0403 [20] при проведении СТЛТ (СОД 48 Гр в 4 фракциях) 3-летние ЛК и ОВ составили 88% и 59,9% соответственно, а у радикально прооперированных пациентов — 86,0% и 76,0%, соответственно. Пневмонит 3 степени развился у 7% участников, а общая токсичность 4 степени — у 2% [20]. Crabtree T.D. и соавт. [9] выполнили ретроспективное сравнение результатов лечения больных с НМРЛ I стадии, которым проведено хирургическое вмешательство ($n=462$), либо СТЛТ ($n=76$). При сравнительном анализе статистически значимых различий в 3-летних показателях ЛК (88% против 90%) и ОВ (54% против 38%) между группами хирургического лечения и СТЛТ не выявлено [81]. В анализе SEER-Medicare [29] проведено сравнение ре-

зультатов лечения пациентов старше 60 лет с I стадией НМРЛ, которым проведены: лобэктомия/сублобарная резекция/СТЛТ/конформная лучевая терапия. Различий в ОВ между СТЛТ и хирургическими методами не обнаружено, эффективность ДЛТ оказалась ниже СТЛТ [29]. Неоднократно было показано, что пациенты, получившие радикальное хирургическое лечение по поводу РЛ, подвержены риску метакронного развития первичного РЛ. Если операция была выполнена в объеме пневмонэктомии, хирургические методы, как правило, считаются исчерпанными. В публикации Senthil S. и соавт. [28] показано, что у пациентов, ранее перенесших пневмонэктомию с метакронным первичным РЛ, которым была проведена СТЛТ 54–60 Гр за 3–8 фракций, 3-летний ЛК составил 80%, медиана выживаемости (МВ) — 39 мес, а пневмонит 3 степени зафиксирован у 15% пациентов [28]. В обзоре A.J. Arifin и соавт. [5] была произведена выборка из 215 статей, включающих данные о 53 пациентах, получивших SBRT после ранее произведенной пневмонэктомии. Среднее время после операции составило 6,5 лет. Средняя биологически эффективная доза достигала 115Гр: СОД=54 Гр за 3 фракции, СОД=48 Гр за 4 фракции и СОД=50 Гр за 5 фракций. Срок наблюдения составил 25,4 мес: 1-летняя ОВ и 2-летний ЛК составили 80,6% и 89,4%. Токсичность 3 степени и выше отмечена у 13,2% пациентов. Авторы делают обоснованный вывод о безопасности и эффективности SBRT у больных с предшествующим удалением лёгкого [5].

Срединные (парамедиастинальные) опухоли. В англоязычной литературе, посвященной различным вопросам стереотаксического облучения, часто встречается формулировка «centrally lung tumors — центральный рак лёгкого», подразумевающая близкое расположение новообразования к органам средостения. Однако, подобная трактовка не соответствует существующей общепринятой клинко-анатомической классификации, в которой под центральным РЛ подразумевается опухоль, исходящая из крупных бронхов (главных, промежуточных, долевых, сегментарных и субсегментарных) и доступная визуальному обзору при бронхоскопии. В отличие от них, периферический РЛ локализуется в дистальных отделах паренхимы лёгкого, но при этом, может располагаться как вдали от средостения, так и быть интимно связанным с ним, независимо от первичных размеров (критерия «Т»). Соответственно, чтобы не породить двусмысленную интерпретацию этих определений, вероятно, более целесообразно использовать для близко расположенных к корню лёгкого и органам средостения опухолей термин «парамедиастинальные» или «срединные», а

для прочих — «промежуточные» и «удаленные» [30]. Опухоли легкого, расположенные парамедиастинально, можно разделить на две категории: 1) «умеренно срединные», когда целевой объем планирования (PTV) находится за пределами 2 см от проксимального бронхиального дерева (трахеи и главных бронхов), 2) «ультрасрединные», когда PTV накладывается на трахею и главные бронхи. Чтобы минимизировать токсичность стереотаксического облучения на основе критериев RTOG 0813 рекомендуется при срединных (парамедиастинальных) опухолях выполнять СТЛТ за 5 фракций, при максимальной дозе в точке 105% от предписанной дозы. По данным Н. Tekatli и соавт. (2018), максимальный объем трахеи и проксимального бронхиального дерева, получающий свыше 18 Гр должен быть менее 4 см³, сердца (свыше 32 Гр) — менее 15 см³, магистральных сосудов (свыше 47 Гр) — менее 10 см³ и пищевода (свыше 27,5 Гр) — менее 4 см³ [30]. В систематический обзор, выполненный Н. Chen и соавт. [8], включено 250 больных с ультрасрединным расположением опухоли (СТЛТ в СОД=30–60 Гр за 3–12 фракций; BED₁₀=48–138Гр). По данным авторов [8] токсичность 3 степени и выше составила 10%, связанная с лечением летальность — 5%. Медиана 1-летнего ЛК достигала 96%, 2-летнего — 92%. Индикаторами высокого риска летальности были: эндобронхиальный рост опухоли; максимальная доза на проксимальное бронхиальное дерево более 180 Гр BED₃ (соответствует 45 Гр за 5 фракций или 55 Гр за 8 фракций); применение одновременно с облучением бевацизумаба и антикоагулянтов [8]. В систематический обзор, проведенный М.С. Tjong и соавт. [33] были включены 4 ретроспективных исследования (n=196; медиана наблюдения 12–32 мес), в которых метастазы в лимфоузлы средостения облучались в дозе 21–60 Гр за 3–11 фракций, при средней BED₁₀=46–106 Гр. 1-летний ЛК составил 97%, 2-летний 88%, 5-летний — 77%. Токсичность выше 3 степени составила 6%, а летальность, связанная с лечением — 2% [33].

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — гетерогенная группа хронических неопухолевых заболеваний, характеризующихся диффузными воспалительными и/или фиброзными изменениями и проявляющихся рестриктивными нарушениями бронхиальной проводимости, легочной недостаточностью и снижением газообмена. Отдельно выделяют фиброзные подтипы ИЗЛ, включающие идиопатический легочный фиброз [103]. ИЗЛ являются одним из общепризнанных противопоказаний к проведению СТЛТ, причем хирургическое лечение у этой группы больных,

нередко также невозможно, в связи с низкими дыхательными резервами. Недавно проведенный мета-анализ показал, что проведение СТЛТ у таких больных сопряжено с 25% риском лучевого пневмонита 3 степени и выше и 15% риском смерти, связанной с лечением. Наиболее высок риск осложнений в подгруппе пациентов с фиброзными подтипами: летальность после СТЛТ составляет 33% против 14% при других ИЗЛ (p=0,092). В настоящее время начато многоцентровое исследование, посвященное возможности проведения СТЛТ (50Гр за 5 фракций через день), при раннем НМРЛ на фоне ИЗЛ [21].

СТЛТ может использоваться для дополнительной эскалации дозы («boost») в первичной опухоли при проведении стандартной лучевой/химиолучевой терапии при местнораспространенном НМРЛ, что позволяет снизить лучевую нагрузку на нормальную легочную паренхиму. По данным Karam S.D. и соавт. [16] ДЛТ (45–60 Гр) с последующей СТЛТ на резидуальную опухоль (20–30 Гр за 5 фракций) обеспечивает 1-летний ЛК и ОВ 76% и 78% соответственно [16]. Пневмониты ≥2 степени развились у 25% пациентов [16]. В проспективном исследовании Feddock J. и соавт. [12] (ДЛТ 60 Гр+СТЛТ-boost 20 Гр за 2 фракции или 19,5 Гр за 3 фракции для срединных) 1-летний ЛК достигал 82,9%. Частота острых и поздних пневмонитов 2–3 степени составила 17% и 9% соответственно [12].

Результаты проведения СТЛТ при метастатическом поражении легких. Под олигометастатической болезнью (термин предложен Hellman S. и Weichselbaum R.R. в 1995 г.) понимают выявление ограниченного числа отдаленных метастазов (1–5) в процессе обследования по поводу первичного опухолевого процесса (синхронное выявление) или при динамическом наблюдении после завершения лечения (метахронное выявление). В 2020 г. в консенсусных рекомендациях ESRO и EORTC, представленных в публикации Guckenberger M. и соавт. [14], предложено определять олигометастазы как промежуточное состояние между локализованным и системно метастатическим опухолевым процессом. Существует достаточно сложная классификация олигометастатических процессов: индуцированные и истинные; de-novo и повторные; синхронные и метахронные. Так же имеется подклассификация с понятиями олигорекуррентности, олигопрогрессии и олигоперсистенции, учитывающая обнаружение олигометастазов во время активной системной терапии/интервала, а также наличие/отсутствие прогрессирования при текущей визуализации [14]. В последнее время появились предложения разделить все вторичные поражения легких на 1) солитарные, 2) олигометаста-

тические (до 5 очагов), 3) лимитированные (до 25 очагов) и 4) множественные (более 25 очагов) [3, 35].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности использования СТЛТ при лечении олигометастатических поражений легких, особенно у пациентов с низкими функциональными резервами, многие из которых ранее получали мультимодальную терапию. Rusthoven К.Е. и соавт. [27] в I/II фазах многоцентрового исследования (48–60 Гр за 3 фракции) зафиксировали ЛК в 1 и 2 годы 100% и 96% соответственно, 2-летнюю ОВ — 39% [27]. Le Q.T. и соавт. [18] представили данные I фазы исследования радиохирургического лечения (15–30 Гр): 1-летний ЛК составил 91% для доз > 20 Гр и 54% — для доз <20 Гр ($p=0,03$) [18]. В I/II фазах исследования, опубликованного Ernst-Stecken A. и соавт. [10] (35–40 Гр за 5 фракций) достигнут ЛК 81% в течение 13 мес [10].

Повторное облучение. Reingold M. и соавт. [26] проанализировали ретроспективные данные о проведении СТЛТ (средняя BED₁₀ 70,4 Гр) после предшествующей стандартной ДЛТ (СОД 61 Гр). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 13,8 мес, а средняя выживаемость — 22 мес. Легочная токсичность 2 и 3 степени составила 18% и 5%, соответственно [26]. В ретроспективный анализ Reulen H. и соавт. [23] вошли данные о повторной СТЛТ (30–40 Гр за 2–5 фракций), у 32 пациентов, ранее получавших аналогичное лечение с 50% перекрытием PTV. Токсичность 3–4 степени составила 25%, 5-месячный ЛК — 52%, а 1-летняя ОВ — 59% [23]. Kelly P. и соавт. [17] провели ретроспективное исследование эффективности СТЛТ (50 Гр за 4 фракции) при рецидиве НМРЛ после предшествующей ДЛТ (СОД 62 Гр). У 33% больных развилась токсичность 3 степени, а 2-летние ЛК и ОВ составили 92% и 59% соответственно [17]. В исследовании Liu H. и соавт. [19] в аналогичной группе больных 2-летние ЛК и ОВ были 42% и 74% соответственно. Пневмонит 3 и более степени наблюдался у 21% пациента. Предикторами пневмонита были статус по ECOG 2–3, FEV1 до СТЛТ ≤ 65%, V20≥30% и предшествующий PTV, включавший лимфоузлы средостения с 2-х сторон (все $p<0,03$) [19].

Рекомендации по наблюдению. КТ органов грудной полости (в ряде случаев, ПЭТ-КТ) выполняют в течение первых трех лет каждые 3–4 мес; в последующие 2 года каждые 6 мес; затем каждые 12 мес пожизненно.

В исследовании Ronden M.I. и соавт. [25] показано, что после проведения SBRT в лег-

ких развиваются острые и поздние изменения в рентгенологической картине. Острые изменения наблюдаются в течение первых 6 мес после облучения и визуализируются при КТ как 1) диффузная консолидация ~24% больных, 2) пятнистая консолидация ~21%, 3) диффузная затемнение типа матового стекла ~8% и 4) пятнистое затемнение типа матового стекла ~8%. В свою очередь, поздние рентгенологические изменения проявляются через 6 мес или позже, чаще после использования технологии ИМРТ и подразделяются на 1) обычную картину фиброза ~62%, 2) рубцовый фиброз ~15% и 3) фиброз с масс-эффектом ~14%, причем последний бывает трудно отличить от местного рецидива. Существует ряд рентгенологических признаков высокого риска, позволяющих дифференцировать фиброз и рецидив опухоли — нарастающее и последовательное снижение прозрачности, краинкоаудальный рост, выпуклые края, исчезновение линейных границ и потеря воздуха на бронхограммах [25].

Заключение. Таким образом, накопленные данные позволяют рассматривать стереотаксическую лучевую терапию в качестве стандартного метода лечения функционально неоперабельных больных РЛ (I–II стадии — T1–2N0) и пациентов с олигометастатическим поражением лёгких. СТЛТ может использоваться для дополнительной эскалации дозы («boost») в первичной опухоли при проведении стандартной лучевой/химиолучевой терапии при местнораспространенном НМРЛ. Получены данные о возможности проведения СТЛТ при лечении рецидивных и метакронных опухолевых поражений, в том числе, после ранее проведенного хирургического лечения, включая пневмонэктомию, и предшествующей лучевой/химиолучевой терапии. Метод характеризуется высокой эффективностью, достаточной безопасностью и воспроизводимостью. Следует признать, что методика требует высокой квалификации и достаточного опыта от медицинского и технического персонала, а также полноценной оснащённости клиники диагностической и лучевой аппаратурой. В целом, оптимизация методов лечения локализованного первичного и метастатического опухолевого поражения легких является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Антипов Ф.Е., Канаев С.В., Новиков С.Н. и соавт. Моделирование синхронизации дыхания при проведении стереотаксической лучевой терапии опухолевых очагов в легких // В книге: Сборник научных работ V Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2019» 20–23.06.2019 г. СПб. АННО «Вопросы онкологии». 2019:98–100.
- Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и соавт. Стереотаксическая лучевая терапия в лечении ранних форм немелкоклеточного рака лёгкого // Вопросы онкологии. 2018;64(5):638–644.
- Смоленов Е.И., Рагулин Ю.А., Пикин О.В. Классификация легочных метастазов: возможности применения в клинической // Сибирский онкологический журнал. 2018;17(2):34–40. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-34-40>.
- Зозуля А.Ю., Новиков С.Н., Балдуева И.А. и др. Изменение иммунного статуса у пациентов солидными опухолями на фоне стереотаксической лучевой терапии // Вопр. онкологии. 2020;66(3):277–282.
- Arifin A.J., Al-Shafa F., Chen H. et al. Is lung stereotactic ablative radiotherapy safe after pneumonectomy? — a systematic review // *Transl. Lung Cancer Res.* 2020;9(2):348–353. <https://doi:10.21037/tlcr.2020.01.18>.
- Baumann P., Nyman J., Hoyer M., Weinberg B. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I nonsmall-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2009;27(20):3290–3296.
- Bogart J.A., Hodgson L., Seagren S.L., Blackstock A.W. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I nonsmall-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904 // *J. Clin. Oncol.* 2010;28(2):202–206.
- Chen H., Laba J.M., Zayed S. et al. Safety and Effectiveness of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Ultra-Central Lung Lesions: A Systematic Review // *J. Thorac. Oncol.* 2019;14(8):1332–1342. <https://doi:10.1016/j.jtho.2019.04.018>.
- Crabtree T.D., Denlinger C.E., Meyers B.F., El Naga I. Stereotactic body radiotherapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):377–386.
- Ernst-Stecken A., Lambrecht U., Mueller R. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for primary and secondary intrapulmonary tumors: first results of a phase I/II study // *Strahlenther. Onkol.* 2006;182:696–702.
- Farikis A.J., McGarry R.C., Yiannoutsos C.T., Papiez L. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;75(3):677–682.
- Feddock J., Arnold S.M., Shelton B.J., Sinha P. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;85(5):1325–1331.
- Formenti S.C., Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy // *Lancet Oncol.* 2009;10(7):718–726.
- Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation // *Lancet Oncol.* 2020;21(1):18–28. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi:10.1016/S1470-2045(19)30718-1).
- Guerrero M., Li X.A. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy // *Phys. Med. Biol.* 2004;49:4825–4835. <https://doi:10.1088/0031-9155/49/20/012>.
- Karam S.D., Horne Z.D., Hong R.L., McRae D. Dose escalation with stereotactic body radiation therapy boost for locally advanced non small cell lung cancer // *Radiat. Oncol.* 2013;8:179.
- Kelly P., Balter P.A., Rebuena N., Sharp H.J. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation // *University of California.* 2010;78(5):1387–1393.
- Le Q.T., Loo B.W., Ho A., Cotrutz C. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors // *J. Thorac. Oncol.* 2006;1:802–809.
- Liu H., Zhang X., Vinogradskiy Y.Y., Swisher S.G. Predicting radiation pneumonitis after stereotactic ablative radiation therapy in patients previously treated with conventional thoracic radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84:1017–1023.
- Nagata Y., Hiroka M., Shibata T. et al. Stereotactic body radiation therapy for T1N0M0 non-small cell lung cancer: first report for inoperable population of a phase II trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84(3):46.
- Palma D.A., Chen H., Bahig H. et al. Assessment of precision irradiation in early non-small cell lung cancer and interstitial lung disease (ASPIRE-ИЗЛ): study protocol for a phase II trial // *BMC Cancer.* 2019;19(1):1206. <https://doi:10.1186/s12885-019-6392-8>.
- Park C., Papiez L., Zhang S. et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70:847–852. <https://doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.059>.
- Peulen H., Mantel F., Guckenberger M. et al. Validation of high-risk computed tomography features for detection of local recurrence after stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96(1):134–141.
- Qiu B., Aili A., Xue L. et al. Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy // *Front Oncol.* 2020;10:1165. <https://doi:10.3389/fonc.2020.01165>.
- Ronden M.I., Palma D., Slotman B.J., Senan S. Report on Radiological Changes following Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for Early-Stage Lung Tumors: A Pictorial Essay // *Journal of Thoracic Oncology.* 2018;13(6):855–862.
- Reyngold M., Wu A., McLane A. et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) // *Radiat. Oncol.* 2013;8:99.
- Rusthoven K.E., Kavanagh B.D., Burri S.H. et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases // *J. Clin. Oncol.* 2009;27:1579–1584.
- Senthi R.A., Barani I.J., Larson D.A., Roach M. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy. Springer. 2016.

29. Shirvani S.M., Jiang J., Chang J.Y. et al. Sublobar Resection, and Stereotactic Radiation for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly // *JAMA Surg.* 2014;149(12):1244–1253.
30. Tekati H., Spoelstra F.O.B., Palacios M. et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage central lung tumors: New insights and approaches // *Lung Cancer.* 2018;23:142–148. <https://www.ogc.nl/flipbook/h.tekatli>.
31. 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.
32. Timmerman R., Paulus R., Galvin J. et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer // *JAMA.* 2010;303(11):1070–1076.
33. Tjong M.C., Malik N.H., Chen H. et al. Stereotactic ablative radiotherapy for malignant mediastinal and hilar lymphadenopathy: a systematic review // *J. Thorac. Dis.* 2020;12(5):2280–2287. <https://doi:10.21037/jtd.2020.03.112>.
34. Wang J.Z., Huang Z., Lo S.S. et al. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy // *Sci. Transl. Med.* 2010;2:39–48. <https://doi:10.1126/scitranslmed.3000864>.
35. Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastases revisited // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011;8 (6):378–382. <https://doi:10.1038/nrclinonc.2011.44>

Поступила в редакцию 03.02.2021

A.I. Arseniev, S.N. Novikov, S.V. Kanaev, A.A. Barchuk, F.E. Antipov, A.Yu. Zozulya, Yu.S. Melnik, K.E. Gagaa, A.O. Nefedov, S.A. Tarkov, N.Y. Aristidov

Perspectives of stereotactic radiotherapy in primary and oligo-metastatic pulmonary tumors

FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Lung cancer (LC) is a common malignant neoplasm (MN) with high lethality, often detected at late stages. The implementation of lung cancer screening can change the ratio in favor of the early stages. Screening could help diagnose early-stage LC in 60% of patients. Multiple primary LCs occur in 4–10% of patients within five years after treatment. The presence of oligo-metastatic disease only in the lungs (up to 5 nodules) occurs in 6–40% of patients with malignant tumors, and complete resection can increase 5-year survival to 20–40%. Due to functional limitations, surgical treatment can be performed only in 65–70% of patients. Stereotactic radiation therapy gives an opportunity to accurately deliver a high dose of radiation to the tumor with minimal damage to the surrounding healthy tissues. Local control is possible in 85–95% of cases, and 3-year overall survival is about 60–80%. Delivery of optimal doses (BED₁₀≥100 Gy) can improve the treatment results for early-stage lung cancer and oligometastatic lesions. In this non-systematic review, we analyze a recent publication and our own experience. We consider the effectiveness and safety of stereotactic radiotherapy and some methodologic questions: fractionation, dose restrictions on critical organs, acute and late adverse events. We conclude that randomized controlled trials can reveal the stereotactic radiation therapy's potential in patients with primary and oligo-metastatic pulmonary tumors.

Key words: non-small cell lung cancer; oligometastasis; conformal radiation therapy, stereotactic radiation therapy, medically inoperable