DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-2-212-223

Вопросы онкологии, 2024. Том 70, № 2
УДК 616.24-006:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-2-212-223

© *А.И. Арсеньев[1,2], К.Э. Гагуа[2], С.Н. Новиков[1], А.А. Барчук[1], А.О. Нефедов[3], Е.А. Арсеньев[1], С.А. Тарков[1], Ю.С. Мельник[1], Р.В. Новиков[1,2], А.Ю. Зозуля[1], Ф.Е. Антипов[1], Н.Д. Ильин[1], Н.Ю. Аристидов[1,2]*

Возможности использования брахитерапии при лечении немелкоклеточного рака легкого

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Andrey I. Arseniev[1,2], Ketevan E. Gagua[2], Sergey N. Novikov[1], Anton A. Barchuk[1], Andrey O. Nefedov[3], Evgeny A. Arseniev[1], Sergey A. Tarkov[1], Yulia S. Melnik[1], Roman V. Novikov[1,2], Anton Yu. Zozulya[1], Philip E. Antipov[1], Nikolaj D. Ilyin[1], Nikolay Yu. Aristidov[1,2]*

Brachytherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

Литературный обзор посвящен анализу возможности, эффективности и безопасности использования брахитерапии при немелкоклеточном раке легкого. Обращает внимание небольшое количество публикаций, освящающих эту тему. Показано, что метод может быть реализован с разными изотопами и вариантами мощности дозы излучения от сверхнизкой до высокой. В торакальной онкологии могут осуществляться три основных подхода к проведению брахитерапии: интраоперационный, внутритканевой и внутрипросветный. Рядом клинических испытаний, проспективных рандомизированных исследований и мета-анализов доказано, что брахитерапия приводит к существенному увеличению показателей объективного ответа, локального контроля, выживаемости как при локализованных, так и при местнораспространенных и генерализованных процессах с допустимыми побочными эффектами. Акцентировано внимание на возможностях использования внутрипросветной эндобронхиальной брахитерапии при центральном раке легкого с поражением крупных бронхов и трахеи как в рамках радикального, так паллиативного и симптоматического лечения. Показано, что предпочтительней выполнять ее на аппаратах с источником высокой мощности дозы излучения для сокращения срока сеансов и уменьшения тягостных ощущений у больных. Метод является разумной опцией при исчерпанных возможностях дистанционного облучения и химиотерапии. Целесообразность проведения эндобронхиальной брахитерапии рекомендуется определять индивидуально. Собственные данные свидетельствуют, что медиана выживаемости в группе эндобронхиальной брахитерапии достигала 19 месяцев против 8 месяцев в группе без нее, 1-летняя общая выживаемость — 68 % против 33 %, 2-летняя — 37 % против 8 %. Одним из показаний к

The literature review is dedicated to analysing the feasibility, efficacy and safety of using brachytherapy in non-small cell lung cancer. A small number of publications highlighting this issue attract attention. It is shown that the method can be implemented with different isotopes and radiation dose rate options from ultra-low to high. There are three main approaches to brachytherapy in thoracic oncology: intraoperative, interstitial and intraluminal. A number of clinical trials, prospective randomised trials and meta-analyses have shown that brachytherapy significantly increases objective response, local control and survival rates in both localised and widespread disease, with acceptable side effects. The focus is on the possibilities of using intraluminal endobronchial brachytherapy in central lung cancer with lesions of the large bronchi and trachea as part of radical, palliative and symptomatic treatment. It has been shown that it is preferable to use equipment with a high dose rate source in order to shorten the duration of the sessions and reduce patient pain. It is a reasonable method when the options of radiotherapy and chemotherapy have been exhausted. It is recommended that the appropriateness of endobronchial brachytherapy be determined on an individual basis. The own data show that median survival in the endobronchial brachytherapy group was 19 months versus 8 months in the no brachytherapy group, 1-year overall survival was 68 % versus 33 %, and 2-year survival was 37 % versus 8 %. One of the indications for palliative use of the method is endobronchial obstruction, especially recurrent. It is recommended that new randomized controlled trials (RCTs) be conducted to evaluate the efficacy and safety of the method. Improvements in brachytherapy outcomes can be achieved through the use of modern high-tech equipment, improved planning systems, radiation dose

паллиативному использованию метода является эндобронхиальная обструкция, особенно рецидивная. Рекомендовано проведение новых исследований для оценки эффективности и безопасности метода. Улучшение результатов использования брахитерапии лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования и оптимизации сочетания с системным лечением.

Ключевые слова: обзор; рак легкого; немелкоклеточный рак легкого; лучевая терапия; внутритканевая брахитерапия, эндобронхиальная брахитерапия

Для цитирования: Арсеньев А.И., Гагуа К.Э., Новиков С.Н., Барчук А.А., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Мельник Ю.С., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е., Ильин Н.Д., Аристидов Н.Ю. Возможности использования брахитерапии при немелкоклеточном раке легкого. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 212-223.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-212-223

calculation methods, fractionation mode and optimization of combination with systemic treatment.

Keywords: review; lung cancer; non-small cell lung cancer; radiation therapy; intracranial brachytherapy; endobronchial brachytherapy

For Citation: Andrey I. Arseniev, Ketevan E. Gagua, Sergey N. Novikov, Anton A. Barchuk, Andrey O. Nefedov, Evgeny A. Arseniev, Sergey A. Tarkov, Yulia S. Melnik, Roman V. Novikov, Anton Yu. Zozulya, Philip E. Antipov, Nikolaj D. Ilyin, Nikolay Y. Aristidov. Brachytherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 212-223. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-212-223

✉ Контакты: Андрей Иванович Арсеньев, andrey.arseniev@mail.ru

Цель — провести анализ данных литературы в отношении возможности, эффективности и безопасности использования внутрипросветной и внутритканевой брахитерапии при раке легкого.

Материалы и методы

Произведен поиск литературы в марте-ноябре 2023 г. с использованием медицинских баз данных: PUBMED / Cochrane Library / Medline / EMBASE / Web of Science / Global Health / Scopus / РИНЦ / Cyber Leninka, а также базы данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки (NLM) ClinicalTrials.gov и реестра клинических испытаний США ICH GCP. Поиск по неиндексированным журналам проводился вручную. Включение публикаций осуществлялось исходя из следующих критериев: рандомизированные и когортные исследования, систематические обзоры и мета-анализы. Применялся традиционный метод GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для определения значимости и обобщения в формате PICO (пациент, вмешательство, сравнение и результат — Patient, Intervention, Comparator, and Outcome). Обращает внимание небольшое количество публикаций, освящающих эту тему в последние годы.

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости в мире в 2022 г. рак лёгких (РЛ) находится на втором месте — 2,21 млн больных, занимая в структуре смертности 1 место (1,8 млн случаев). В России РЛ также находится на 2 месте в целом (9,8 %; n = 54375) и на 1 (16,5 %) среди злокачественных опухолей у мужчин. 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах не превышает 15–20 %. У 70–75 % больных диагностируется центральная клинико-анатомическая форма заболевания, а в морфологической структуре лидирует немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) — до 80 % случаев. Более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея симптоматические местнораспространённые, либо генерализованные формы РЛ [1, 2].

Лучевая терапия (ЛТ) — неотъемлемая и важнейшая составляющая в лечении РЛ. Её эволюция прошла путь от простого двухмерного облучения к использованию новых технологий модулированной по интенсивности, объемно модулированной, контролируемой по изображениям, высокодозной стереотаксической радиотерапии и радиохирургии, протонного облучения и брахитерапии. ЛТ следует применять на разных этапах заболевания у 65–75 % пациентов. Исследования последних лет демонстрируют впечатляющее улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения РЛ при сочетании высокотехнологичной современной ЛТ с химиотерапией (ХТ) и иммунотерапией (ИТ) [2, 3].

Как мировые стандарты, так и существующие в России клинические рекомендации, при местнораспространенном НМРЛ основными методами лечения определяют консервативные, прежде всего химиолучевую терапию (ХЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 60–70 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр за 30–35 фракций (F) в течение 5–6 нед. Есть данные исследований и мета-анализов о высокой эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ (например, 10 Гр/1F; 16–17 Гр/ 2F/ РОД = 8–8,5 Гр; 36 Гр/ 12F/ РОД = 3 Гр; 66 Гр/ 24F/ РОД = 2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15F/ РОД = 3,5 Гр), которые следует тщательно планировать, соблю-

дая ограничения на органы риска. Областями активных исследований остаются интенсификация дозы за фракцию, адаптивная ЛТ с коррекцией лучевых планов в ходе лечения, изотоксическое облучение и использование дополнительного облучения первичной опухоли после окончания ХЛТ [2, 3].

Брахитерапия (от греческого brachy — короткий, синонимы — контактное облучение, внутриполостная / внутрипросветная / внутритканевая ЛТ / эндокюритерапия) — это лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников, расположенных непосредственно рядом или внутри мишени. Метод обеспечивает доставку высокой дозы облучения к мишени, не повреждая окружающие нормальные ткани [3, 4].

Впервые брахитерапия (БТ) была использована R. Werner в 1910 г. в клинике университета г. Гейдельберг (гамма-аппарат с источником радия). В том же году американские ученые Д. Пасто и П. Дегрэ разработали доставку ^{226}Ra к предстательной железе через уретру. Впервые эндобронхиальная имплантация капсул радия (Ra) была выполнена в 1922 г. S. Yankauer. Одним из первых при РЛ начал использовать БТ в 1933 г. американский хирург и радиолог Эвартс Грэм (E.A. Graham), известный первой успешной операцией при этом заболевании (пневмонэктомия). Он произвел интерстициальное облучение у 7 больных с рецидивами опухоли в бронхах имплантацией ^{222}Ra. Первый эндостат для осуществления ручного последовательного введения источников излучения (простая загрузка — simple afterloading) описан U.K. Henschke в 1960 г., а в последующем метод модифицирован им в автоматизированный (удаленная загрузка — remote afterloading). В 1963 г. были созданы аппараты с источниками кобальта-60 (^{60}Co) «Cathetron» (Великобритания) и «Brachytron» (США), в 1966 г. — с источниками цезия-137 (^{137}Cs) «Curietron» (Франция), а в 1971 г. — с источниками иридия-192 (^{192}lr) «Selectron», «microSelectron» (Нидерланды) и «Buchler» (Германия). В России первое устройство для автоматической подачи на тросике «шагающих» источников (^{60}Co) разработал в 1961 г. А.А. Станкевич в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (г. Ленинград) [3, 4, 5].

Тремя основными преимуществами БТ являются следующие факты:

1) Объемы изодозы в тканях могут корректироваться комбинацией тщательного позиционирования аппликатора и регулировкой времени воздействия источника (оптимизацией дозы).

2) Выполняется автоматическое удаление источников излучения в экранированный сейф исключая облучение персонала.

3) Обеспечивается безопасность при смене источника.

Метод может быть использован в разных вариантах:

– Внутриполостная БТ (размещение аппликатора в полостях, например, в полости матки).

– Внутрипросветная БТ (размещение аппликатора в просветах органов, например, трахее, бронхах, пищеводе, прямой кишке).

– Внутритканевая — интерстициальная БТ — инвазивное контролируемое внедрение аппликатора в ткани.

– Поверхностная БТ.

БТ может производиться с несколькими вариантами мощности дозы излучения:

1. Сверхнизкая мощность дозы (ultra Low Dose Rate Brachytherapy — ULDR BRT) — 0,01–0,3 Гр/ч.

2. Низкая мощность дозы (Low Dose Rate Brachytherapy LDR-BRT 0,4–2 Гр/ч), требует длительного времени лечения — 24–144 ч.

3. Средняя мощность дозы (Medium Dose Rate — MDR BRT) — 2–12 Гр/ч, используется редко.

Таблица 1. Радионуклиды, используемые при проведении брахитерапии
Table 1. Radionuclides used in brachytherapy

Изотоп	Период полураспада (лет/дней)	Вид излучения	Энергия (Кэв)	Слой половинного ослабления
Калифорний-252 (Cf)	2.65 лет	нейтроны	2350	5 см воды
Кобальт-60 (Co)	5 лет	гамма	1173-1332	12 мм свинца
Цезий-137 (Cs)	30 лет	гамма	662	6 мм свинца
Иридий-192 (lr)	74 дня	гамма	340	3 мм свинца
Золото-198 (Au)	2.7 дней	гамма	412	3 мм свинца
Йод-125 (I)	60 дней	гамма	27-32	0.02 мм свинца
Палладий-103 (Pd)	17 дней	гамма	20-23	0.01 мм свинца
Фосфор-32 (P)	14 дней	бета	1710	минимальный
Рутений-106 (Ru)	367 дней	бета	2390-3550	минимальный
Стронций-90 (Sr)	28.1 лет	бета	2280 макс.	минимальный

4. Высокая мощность дозы (High Dose Rate — HDR-BRT) — более 10 Гр/ч, обычно 1–3 Гр/мин.

5. Импульсная мощность дозы (Pulsed Dose Rate — PDR-BRT) серия коротких воздействий продолжительностью от 10 до 30 мин. каждый час, т. е. 24 импульса в день.

В табл. 1 представлены основные радиоизотопы, используемые для проведения БТ.

У изотопов с длительным периодом полураспада преимущества времени перезарядки нивелируются слишком высокой для контактного лечения энергией излучения, что затрудняет локальное экранирование жизненно важных органов и тканей. Аппараты с такими источниками требуют для своего размещения специальных дорогостоящих защитных помещений (каньонов).

В современных брахитерапевтических установках с высокой мощностью дозы излучения все более популярными становятся источники ^{192}Ir с активностью 5–10 Ки, несмотря на сравнительно небольшой период полураспада (74,02 сут.), что обуславливает необходимость перезарядки аппарата 3–4 раза в год. Основным преимуществом ^{192}Ir является относительно низкая средняя энергия его гамма-излучения (0,412 МэВ), благодаря чему удается значительно снизить массу сейфа-хранилища, а с клинической точки зрения, предложить различные теневые экраны для эффективной локальной защиты жизненно важных органов и тканей. Наиболее распространенными аппаратами, в которых используется ^{192}Ir являются Bravos, GammaMed (Varian), MicroSelectron HDR (Nucletron).

БТ с высокой мощностью дозы (HDR) имеет ряд преимуществ перед низкодозной (LDR) и обычной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), поскольку: а) снижает опасность облучения персонала; б) позволяет сократить время лечения, соответственно уменьшая дискомфорт для пациентов и увеличивая пропускную способность; в) минимизирует риск смещения аппликатора в ходе сеанса; г) обеспечивает более адекватное планирование лечения и точную дозиметрию [3, 4, 5].

БТ с импульсной мощностью дозы (PDR) сочетает физические преимущества технологии HDR (оптимизация изодозы и радиационная безопасность) с радиобиологическими достоинствами LDR. При PDR-БТ используется мощный источник излучения, обеспечивающий серию коротких воздействий продолжительностью от 10 до 30 мин. каждый час. Один из вариантов — одноступенчатый источник ^{192}Ir мощностью 15–37 ГБк (0,5-1Ci), обеспечивающий мощность лечебной дозы до 3 Гр в час импульсно, каждый час, т. е. 24 импульса в день [6, 7].

Результаты и обсуждение

В торакальной онкологии используются три основных метода БТ: 1) интраоперационная; 2) внутритканевая; 3) внутрипросветная.

Интраоперационная брахитерапия относится к интерстициальной, или поверхностной и обычно используется как адьювантная, а качестве источника наиболее распространены гамма-излучающие радионуклиды ^{125}I, ^{103}Pd, ^{131}Cs, которые имеют периоды полураспада 59,4/ 17,0/ 9,7 дней с терапевтической энергией 28/ 21/ 30 keV соответственно. Выведение 90 % дозы для ^{131}Cs происходит за 32 дня, а для ^{125}I — за 196 дней. Изотопы ^{103}Pd и ^{131}Cs, благодаря более коротким периодам полураспада, обеспечивают радиобиологически эффективное быстрое накопление дозы, что особенно важно при опухолях с высоким соотношением α/β [8].

Источник излучения устанавливается непосредственно в ходе хирургического вмешательства. Например, перед выполнением сублобарной операции изготавливается имплантат из полигликонатной сетки с зернами ^{125}I, встроенными в нить который затем размещается над линией резекции и фиксируется к висцеральной плевре. Интервалы между зернами ^{125}I, полученные из стандартизированной номограммы, обеспечивают достижение предписанной дозы от 10000–12000 сГр на глубину 0,5 см. Иногда используют непосредственную имплантацию зерен ^{125}I в викриловую нить с фиксацией на линии резекции и размещение временных катетеров (after-load catheters) вдоль швов для роботизированной доставки изотопа 2 раза в день в течение 4 дней после операции [5].

Для защиты органов риска могут использоваться спейсеры (сальник, мышечный лоскут, полимеры, гелевая пена или костный воск). Удовлетворительные дозиметрические результаты могут быть достигнуты для ^{125}I в диапазоне 0,4–0,5 сГр см^2/ч на зерно [8].

J.D. Blasberg и соавт. провели исследование (2010; n = 11; ^{125}I), в котором производилась роботизированная интракорпоральная фиксация импланта над краями резекции. Частота рецидивов была 9 %, длительность наблюдения — 31,82 ± 17,35 мес. Дозиметрия подтвердила доставку 14400 сГр с использованием 24,21 ± 4,6 зерен ^{125}I при планируемом целевом объеме 10,29 ± 2,39 см^3. В целом, 84,1 % запланированного целевого объема было покрыто 100 % предписанной дозы (V100), а 88,2 % было покрыто 87 % предписанной дозы (V87). Последующая визуализация подтвердила стабильность зерен у всех пациентов [9].

В систематический обзор A. Youroukou и соавт. (2017) включено 6 исследований (1999–2014 гг.;

n = 511) с использованием интраоперационной БТ (^{125}I) после радикальных сублобарных резекций и эндобронхиальной БТ — оба подхода показали улучшение качества жизни, хорошую переносимость, при редких осложнениях [5, 6, 7].

В проспективном исследовании R. Santos и соавт. (2003; n = 102 vs 101) частота местных рецидивов (МР) при использовании интраоперационной БТ была статистически значимо ниже (2 % против 18,6 %; p = 0,0001), без различий в регионарном, отдаленном метастазировании (23 % против 28,4 %) и общей выживаемости (ОВ): 1-, 2-, 3- и 4-летняя ОВ — 93 %, 73 %, 68 % и 60 % против 96 %, 82 %, 70 % и 67 % соответственно [10].

По данным обзора D. Patrini и соавт. (2015; 60 статей; 6 исследований) адъювантная БТ ^{125}I уменьшает риск МР при выполнении сублобарных неанатомических резекций и наличии опухолевого роста по линии резекции [11].

III фаза РКИ ACOSOG, представленная H.C. Fernando и соавт. (2015) по эффективности сочетания сублобарной резекции с брахитерапией не обнаружила различий в частоте МР через 5 лет (16,7 % с брахитерапией против 14 % без нее, p = 0,59), а также в показателях ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) [12].

Внутритканевая брахитерапия (interstitial brachytherapy) производится через имплантируемый, с использованием жесткого обтуратора пластиковый катетер (аппликатор) с закругленным слепым концом под контролем рентгеновской компьютерной томографии (КТ) в опухолевый узел паренхимы легкого. В исследовании N. Tselis и соавт. (2011; n = 55; 68 процедур; ^{192}Ir; средний объем опухоли 160 см^3) медиана наблюдения (МН) составила 14 мес., ОВ — 63 % через 1 год, 26 % — через 2 года и 7 % — через 3 года. Частота локального контроля (ЛК) метастатических опухолей оказалась 93 %, 82 % и 82 %, а первичного РЛ — 86 %, 79 % и 73 % через 1, 2 и 3 года соответственно [13].

F. Imamura и соавт. (2006) проводили внутритканевую HDR БТ у 12 пациентов с ранним периферическим НМРЛ T1-2N0M0 с ^{192}Ir, аппликатор вводили в опухоли чрескожно (n = 5) за 1 фракцию (F) 20 Гр или трансбронхиально (n = 7; 5 Гр/5F – 12,5 Гр/2F). Рецидив первичной опухоли возник у 3 пациентов (25 %), ЛК составил 88,9 %, а 5-летняя выживаемость 60–70 % [14].

В 2019 г. F. Zhang и соавт. опубликовали отчет китайского экспертного консенсусного семинара — руководство по постоянной имплантации зерен ^{125}I при первичных и метастатических опухолях легких [15]. Показаниями к лечению ^{125}I при первичном РЛ являются функциональная неоперабельность, отказ от других методов лечения, рецидивные неоперабельные опухоли, исчерпанность альтернативных методов, показатель шкалы функционального статуса Карновского (Karnofsky Performance Status — KPS) выше 60, прогнозируемая продолжительность жизни более 6 мес. и наибольший диаметр опухоли менее 7 см. Лечение метастатического РЛ проводится при наличии ≤ 3 односторонних очаговых поражений ≤ 5 см в диаметре. Если у пациента имеется ≤ 3 двусторонних очагов диаметром ≤ 5 см, их следует лечить отдельно. Активность зерен ^{125}I должна составлять 0,6–0,8 мКи, предписанная доза — 120–160 Гр. Расширение PTV от CTV + 1 см, соблюдаются ограничения на органы риска, для оценки планируемой дозы используется DVH [15].

Внутрипросветная эндобронхиальная брахитерапия (ЭББТ). При центральном РЛ может использоваться внутрипросветная брахитерапия. Предпочтительней выполнять ее на аппаратах с источником высокой мощности дозы излучения для сокращения срока сеансов и уменьшения тягостных ощущений у больных. Метод может использоваться как при ранних опухолях, так и при местнораспространенных и генерализованных формах РЛ.

Изотоп имеет диаметр ≈ 1 мм с активной длиной ≈ 3,5 мм и связан с 1,5 метровым стальным тросиком. Соответственно программе облучения он поочередно устанавливается с шагом 2,5 или 5 мм в любую из 48 позиций в эндостате, формируя излучающую линию протяженностью до 24 см. Многообразие фигур изодозного распределения обеспечивается длительностью времени нахождения источника в выбранной позиции. Максимальное удаление источника от аппарата составляет 995 мм. Малый диаметр источника позволяет создать тонкие аппликаторы диаметром 1,5–3 мм, установка которых проста и, как правило, не требует анестезиологического пособия.

Показания к проведению внутрипросветной брахитерапии при РЛ: 1) наличие эндобронхиального и/или эндотрахеального компонента опухоли с сохранением просвета дистальнее опухоли; 2) при небольших локализованных опухолях у функционально неоперабельных пациентов и при отказе от хирургического лечения как самостоятельный, радикальный метод; 3) при подготовке к радикальному хирургическому вмешательству, в качестве неоадьювантного этапа; 4) при местно-распространённом РЛ совместно с ДЛТ (сочетанная лучевая терапия); 5) при рецидивах опухоли после ДЛТ/ХЛТ; 6) при обнаружении опухолевого роста по линии резекции после операции; 7) в качестве самостоятельного паллиативного и симптоматического метода.

Клиническое обоснование

Нерандомизированные исследования эффективности ЭББТ. В 1995 г. H.N. Macha и соавт. опубликовали данные о применении ЭББТ (n = 365) при эндобронхиальных опухолях (^{192}Ir; 3-4 F/ по 5 Гр с интервалом 14 дней). Паллиативный эффект достигнут у 66 % больных, медиана выживаемости (МВ) составила 9 мес. при локализованных опухолях и 5 мес. при генерализованных. Частота фатальных кровотечений достигала 21 % [16].

J.F. Kelly и соавт. (2000 г.; M.D. Anderson Cancer Center; n = 175; ^{192}Ir) использовали режим облучения 3000 сГр, 2 F/ 1 раз в неделю. 160 больных ранее получали ДЛТ. МВ для всей группы составила 6 мес., у 115 пациентов (66 %) отмечено симптоматическое улучшение, у 32 % — значительное. МВ выживаемости у них была существенно выше, чем в группе без улучшения — 7 против 4 мес. (p = 0,0032). Частота эндоскопического объективного ответа составила 78 %, коррелируя с субъективным ответом и облегчением симптомов. Осложнения возникли у 19 пациентов (11 %), смертельное гемоптоэ — у 5 % [17].

В исследовании G. Gejerman и соавт. (2002; n = 33; 117 процедур) сочетали проведение HDR ЭББТ (3 F/ по 5 Гр) и ДЛТ 37,5 Гр в течение 3,5 нед. У 54 % больных был достигнут бронхоскопический ответ (не менее чем на 50 %). В многофакторной логистической модели только функциональный статус Карновского (Karnofsky Performance Status — KPS), был статистически значимо связан с бронхоскопическим ответом (OR = 1,1; 95 % CI = 1,01–1,13), облегчением симптомов (OR = 1,3; 95 % CI = 1,05–1,59) и выживаемостью (RR = 0,92; 95 % CI = 0,88–0,95). МВ составила 5,2 мес. и коррелировала с бронхоскопическим ответом и исчезновением симптомов [18].

В публикации B. Celebioglu и соавт. (2002; n = 95; неоперабельный РЛ; ^{192}Ir) после ЭББТ (3 F/ по 7,5 Гр, или 2 F по 10 Гр 1 раз в нед.) зафиксировано статистически значимое улучшение всех симптомов (в частности одышки и кровохарканья) и уменьшение проявлений бронхиальной обструкции (p < 0,05) [19].

В проспективном исследовании J.A. Escobar-Sacristán и соавт. (2004; n = 81; 288 сеансов; 93,8 % первичных и 6,2 % метастатических опухолей; ^{192}Ir) у больных, которым проводилась ЭББТ (4 F/ 5 Гр 1 раз в нед.) отмечено исчезновение 85 % симптомов (кровохарканье, кашель, одышка и стридор). Полный эндоскопический ответ зафиксирован у 56,8 % пациентов, частичный — у 40,7 %, отсутствие ответа — у 2,5 %, при 1 серьезном осложнении (1,2 % — бронхиальный свищ) [20].

J.N. Guarnaschelli и соавт. (2010; n = 52; 1995–2005 гг.) сообщили, что после HDR ЭББТ по поводу рецидивных опухолей (3 F/ по 5–7,7 Гр 1 раз в нед.; ^{192}Ir) МВ составила 7 мес. У 48 пациентов (92 %) наблюдалось улучшение симптомов. Среднее время до симптоматического рецидива составило 6 мес. Выживаемость зависела от степени регресса симптомов (p < 0,001), наличия бронхиальной обструкции (p < 0,005) и эндоскопического эффекта (p < 0,00001). Осложнения возникли у двух пациентов (1 пневмоторакс и 1 фатальное гемоптоэ) [21].

M. Aumont-Le Guilcher и соавт. (2011) провели ретроспективный анализ (n = 226; функционально неоперабельный НМРЛ) эффективности ЭББТ (4–5 F/ 7 Гр, 5 F/ 6 Гр, 6 F/ 5 Гр 1 раз в нед.). Средняя СОД составила 28,7 Гр (24–35 Гр). При МН 30,4 мес. полный эндоскопический ответ через 3 мес. был у 93,6 % больных. МВ достигала 28,6 мес., 2-летняя и 5-летняя ОВ составили 57 % и 29 % соответственно; раковоспецифическая выживаемость — 81 % и 56 %; безрецидивная выживаемость (БРВ) — 68 % и 50 %. Летальные осложнения зафиксированы у 5,7 %, а гемоптоэ — у 6,6 % больных (фатальное — у 5 %). В многофакторном анализе дистальное расположение опухоли и использование двух аппликаторов были связаны с улучшением локальной БРВ (p = 0,003 и p = 0,007 соответственно). Расположение опухоли в дистальных отделах убедительно коррелировало с улучшением ОВ (p = 0,0001) [22].

В 2013 г. M.M. de Aquino Gorayeb и соавт. опубликовали исследование (n = 78; 3 F/ 7,5 Гр 1 раз в 1–2 нед.) показавшее симптоматическое улучшение у 70 % больных с переходом функционального статуса в более высокий. Кровохарканье купировано у 100 % пациентов, обтурационная пневмония — у 80 %, одышка — у 57,4 % и кашель — у 33,9 %. Бронхиальная обструкция уменьшена у 73,4 % больных. МВ составила 6 мес. в целом и 9 мес. — у пациентов с полным эндоскопическим ответом. У 2,6 % больных развились бронхиальные свищи и у 10,2 % — фатальные гемоптоэ [23].

По данным ретроспективного анализа N. Rochet и соавт. (2013; n = 35; 1988–2005 гг.; НМРЛ; I–III стадии), пациенты, которым не показана операция и/или химиотерапия, получали ДЛТ при средней СОД = 50 Гр (46–60 Гр), с последующей ЭББТ (3 F / 15 Гр; ^{192}Ir). При МН 26 мес. 1-, 2- и 5-летняя ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 76 %/76 %, 61 %/57 % и 28 %/42 % соответственно. Частичная и полная ремиссия через 6–8 нед. после лечения достигали 57 % и 17 % соответственно. Значимыми прогностическими благоприятными факторами были полная ремиссия и отрица-

тельный N-статус. У пациентов без поражения медиастинальных лимфатических узлов долгосрочный локальный контроль может достигать 56 % с 5-летней выживаемостью без местного прогрессирования. Токсичность 3 степени была представляла кровохарканьем (n = 2) и некрозом (n = 1) [24].

M. Goldberg и соавт. в проспективном исследовании (2015; n = 98; местнораспространенный НМРЛ) продемонстрировали, что 1-летняя ОВ составила 13,4 %, МВ — 192 дня. KPS, дополнительное лечение после ЭББТ (ДЛТ, ХТ, ХЛТ) и приверженность лечению значимо влияли на ОВ при однофакторном анализе (p < 0,05). Средняя выживаемость без кровохарканья составила 232,3 дня, без кашля — 140,3 дня, без одышки — 173,5 дня. Через 1 год наблюдения не наблюдалось значительной токсичности [25].

T. Soror и соавт. ретроспективно обобщили данные об использовании HDR ЭББТ при изолированном эндобронхиальном рецидиве опухоли у пациентов с НМРЛ, у которых хирургическое лечение или ДЛТ невозможны (2019; n = 126). При МН 67,2 мес. полный местный эффект через 3 мес. был у 86,5 % пациентов, 5-летняя БРВ достигала 41,4 %, а ОВ — 23,6 %. 12,7 % больных умерли от массивного кровохарканья [26].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) эффективности ЭББТ. R.M. Huber и соавт. (1995; n = 93) провели РКИ по оптимизации дозы ЭББТ у больных с распространенным НМРЛ: 15,4 Гр/ 4 F / 1 раз в нед. / против 14,4 Гр/ 2 F с интервалом в 3 нед. 1-летняя ОВ составила 11,4 % против 20,4 %. Достоверных различий в продолжительности жизни не обнаружено, но средняя выживаемость была выше в группе 2 (49 нед.), чем в группе 1 (26 нед.). ЛК через 3 мес. был сопоставим в обеих группах. Смертельное кровохарканье возникало с одинаковой частотой (22,2 % против 21,1 %). Авторы заключили, что схемы эквивалентны, но более короткая схема удобней в использовании [27].

A. Chella и соавт. (2000) опубликовали данные РКИ с участием 29 пациентов с центральным НМРЛ, разделенных на 2 группы: 1) только лазерная реканализация и 2) лазерная реканализация + ЭББТ (3 F/ 15 Гр). В группе ЭББТ статистически значимо выше были бессимптомный период (8,5 против 2,8 мес.) и время без прогрессирования заболевания (7,5 против 2,2 мес.), а количество последующих эндоскопических вмешательств уменьшилось с 15 до 3 (для всех показателей p < 0,05). Смертельных осложнений не было [28].

R. Stout и соавт. (2000; n = 99) рандомизировали нелеченых пациентов с III стадией НМРЛ и бронхиальной обструкцией на группы ДЛТ (8 F/ 30 Гр) и ЭББТ (1 F/ 15 Гр). Основные показатели были статистически значимо выше в группе ДЛТ: 1-летняя ОВ — 37 % против 22 %, p = 0,04; паллиативный контроль симптомов — 83 % против 59 %, p = 0,03. Авторы пришли к выводу, что фракционированная ДЛТ предпочтительнее ЭББТ при лечении de novo местнораспространенного НМРЛ [29].

H. Marsiglia и соавт. (2000; 1992–1996; n = 34; Ir192) использовали только ЭББТ (6 F/5 Гр 1 раз в нед.) для лечения функционально неоперабельного НМРЛ на ранних стадиях с противопоказаниями к ДЛТ. У 68 % пациентов необходимо было использовать спейсеры (spacer — прокладка, распорка), или силиконовые назогастральные трубки для позиционирования. При МН 2 года ЛК составил 85 %, а выживаемость — 78 %. У 1 пациента развился пневмоторакс. Местный рецидив зафиксирован у 5 больных (15 %) [30].

H. Langendijk и соавт. (2001) рандомизировали 95 пациентов с ранее нелеченым центральным НМРЛ I-IIIB стадий в группы: 1) только ДЛТ (30–60 Гр) и 2) аналогичная ДЛТ + ЭББТ (2 F/ 7,5 Гр; 1 раз в нед.). Положительный эффект в группе ЭББТ в отношении уменьшения одышки в течение 3 мес. был больше (p = 0,02), а частота восстановления пневматизации коллабированного легкого выше — 57 % против 35 % (p = 0,01). Жизненная емкость легких через 2 нед. после лечения в группе ЭББТ увеличилась на 493 см^3, а в альтернативной группе уменьшилась на 50 см^3 (p = 0,03). Различий в частоте массивного гемоптоэ не было (13 % против 15 %) [31].

R. Sur и соавт. (2004; n = 65) сообщили о результатах РКИ с участием пациентов с центральным неоперабельным НМРЛ III стадии, которые не подлежали обычной ХЛТ. Первоначально использовалась ДЛТ (10 F/ 30 Гр, 18 F/ 36 Гр, или 20 F/ 40 Гр). Затем больные были рандомизированы в 2 группы: 1) ЭББТ 2 F/ по 6 Гр 1 раз в нед., или 2) ДЛТ 10 F/ 20 Гр. Средняя продолжительность бессимптомной выживаемости после лечения составила 77 дней в первой группе и 129 дней во второй (p = 0,009). Не было выявлено различий в продолжительности жизни без кровохарканья (p = 0,2994), без болей в груди (127 против 113 дней, p = 0,2768) и без одышки (311 против 336 дней, p = 0,9158). При одномерном и многомерном анализе ни один из оцениваемых прогностических факторов не оказал влияния на 1-летнюю ОВ (29,7 % против 29,4 %, p > 0,05). Таким образом, дополнительное облучение (boost) с использованием ДЛТ обеспечивало более длительный контроль симптомов [32].

I. Mallick и соавт. (2006) рандомизировали 45 пациентов с НМРЛ в 3 группы лечения: а) ДЛТ

10 F/ 30 Гр + ЭББТ 2 F/ по 8 Гр 1 раз в нед.; b) ДЛТ 10 F/ 30 Гр и ЭББТ 1 F/ 10 Гр; c) только ЭББТ 1 F/15 Гр. Общий симптоматический ответ составил 91 % для одышки, 84 % — для кашля, 94 % — для кровохарканья и 83 % — для обтурационной пневмонии. Среднее время до симптоматического рецидива составило 4–8 мес., а до прогрессирования симптомов — 6–11 мес. Результаты были сопоставимы между группами, за исключением кровохарканья в третьей группе (без ДЛТ), когда паллиативный эффект был значимо короче ($p < 0,01$). Качество жизни существенно улучшалось, максимально в первой группе [33].

J. Bhattacharya и соавт. опубликовали данные РКИ (2017; n = 50; Ir192), в котором пациенты рандомизировались в группы 1) ЭББТ (1-2 F/ 6,5–10 Гр с интервалом в 1 нед.) с последующей ДЛТ (10 F/ 30 Гр) и 2) ДЛТ с последующей ЭББТ. Полный симптоматический ответ для кровохарканья был достигнут у 98 % пациентов, для одышки — у 80 %. Восстановление пневматизации легкого — у 100 % больных. Эффективность лечения в группах была сопоставима. У 2 % было фатальное кровохарканье (в течение 24 ч. после ЭББТ) и у 4 % — стеноз бронхов (5–6 мес. после лечения) [34].

Консенсусы, рекомендации, систематические обзоры в отношении ЭББТ. Систематический обзор, проведенный Y.C. Ung и соавт. (2006; 29 исследований; 6 РКИ с ЭББТ) показал, что после проведения ЭББТ МВ составляла 4–10 мес., а 1-летняя О — 11–38 %. Симптомами, контролируемыми ЭББТ, были одышка, кашель, боль в груди и кровохарканье. Авторы делают заключение, что у пациентов de novo с симптоматическим центральным РЛ ДЛТ более эффективна, чем ЭББТ. Пациентам после ДЛТ с симптоматическим рецидивом заболевания из-за эндобронхиальной обструкции, рекомендуется ЭББТ, при условии, что она будет безопасна. Летальное кровохарканье составляет 7–22 %, а в ряде исследований до 32 %, однако контроль его может достигать 19–100 % (в среднем у 69 % пациентов). Потенциальный риск смертельного гемоптоэ не следует рассматривать как абсолютное противопоказание [35].

Практические рекомендации Американского общества радиационной онкологии (2011) и Международное консенсусное заявление (2012 г.) свидетельствует, что в настоящее время нет доказательств, позволяющих рутинно рекомендовать ЭББТ для паллиативной лучевой терапии при РЛ, рекомендуя проведение РКИ, чтобы лучше определить ее роль [36, 37]. Это подтверждает анализ 6 РКИ (n = 426), проведенный G. Rodrigues и соавт. (2012). Добавление ЭББТ не улучшает выживаемость пациентов, но является разумной опцией при исчерпанности возможностей ДЛТ/ХЛТ [37].

L. Reveiz и соавт. в 2012 г. опубликовали Кокрейновский систематический обзор (14 РКИ; n = 953), позволивший заключить, что традиционная ДЛТ более эффективна для паллиативного лечения, чем только ЭББТ. Убедительных доказательств эффективности, позволяющих рекомендовать какие-либо новые комбинации ЭББТ с ДЛТ, химиотерапией или хирургическими методами авторам обнаружить не удалось. Соответственно, целесообразность проведения ЭББТ рекомендуется определять индивидуально. Основным показанием к паллиативному использованию метода является эндобронхиальная обструкция, особенно рецидивная. Различные схемы фракционирования при паллиативной ЭББТ не оказывали значимого влияния на ОВ, однако режим облучения 2 F/ 7,4 Гр продемонстрировал более высокий ЛК, чем 4 F/ 3,8 Гр [38].

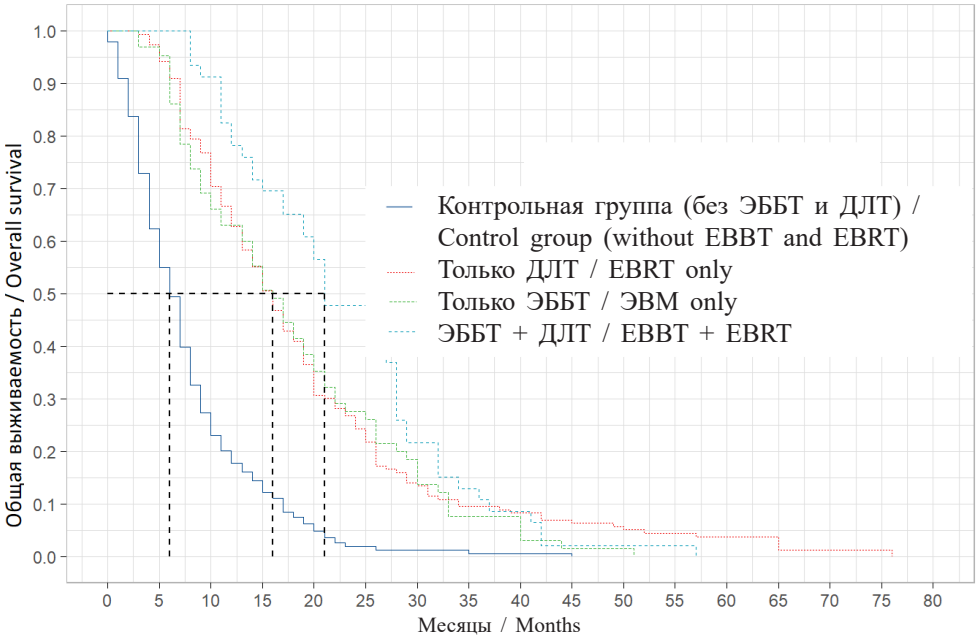
Аналогично и R. Stevens и соавт. в систематическом обзоре 2015 г. (14 РКИ; n = 3576 пациентов), констатируют, что в основном успешно используется ДЛТ с различными режимами фракционирования (19 видов от 10 Гр/1 F до 60 Гр/30 F в течение шести нед.), а роль ЭББТ не определена [4].

Консенсус Американского общества брахитерапии (American Brachytherapy Society — ABC), опубликованный A. Stewart и соавт. в 2015 г. рекомендует использовать ЭББТ для паллиативного лечения пациентов с центральными обструктивными поражениями легких, особенно ранее получавших ДЛТ (табл. 2). Установлено, что при 3-х мерном планировании ЭББТ контрольные дозы при 100 % охвате планируемого объема (PTV) были на 31 % выше, чем при 2-х мерном. Анализ не показал разницы в эффективности или ОВ при использовании фракционированной или однофракционной ЭББТ, а также при сочетании с ДЛТ. Частота летальных легочных кровотечений составляет 7–22 %. Проведение облучения при наличии металлического стента приводит к передозировке в пределах 5–10 % на расстоянии до 0,5 мм от него и до 245 % в непосредственной близости. Настоятельно рекомендуется: выполнение облучения под контролем КТ; 3-х мерное планирование; использование высокой или импульсной мощности дозы; изучение методов в рамках РКИ [8].

А.И. Арсеньев и соавт. (2021 г.) представили данные ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, включающие результаты анализа проведения ЭББТ у 111 пациентов с опухолевым поражением центральных бронхов и трахеи при НМРЛ. Использовался аппарат «MicroSelectron HDR» с источником ^{192}Ir высокой мощности дозы излучения с активностью

Таблица 2. Рекомендации Американского общества брахитерапии по проведению ЭББТ (адаптировано из A. Stewart и соавт., 2015 г. [8])
Table 2. Recommendations of the American Brachytherapy Society for endobronchial irradiation (adapted by A. Stewart et al., 2015) [8])

Метод	Режим проведения	
	PDR	HDR
Только ЭББТ	30 Гр / 1 F (обеспечивая эквивалент LDR)	10 Гр / 1 F; 15 Гр / 1 F; 14,2–20 Гр / 2 F; 22,5 Гр / 3 F; 24 Гр / 4 F; 30 Гр / 6 F
ЭББТ после ДЛТ (boost)	15–20 Гр / 1 F (обеспечивая эквивалент LDR)	10–15 Гр / 2 F (после ДЛТ 60 Гр /30 F)
ЭББТ — эндобронхиальная брахитерапия; HDR — High Dose Rate — высокая мощность дозы; PDR — Pulsed Dose Rate — импульсная мощность дозы; F — фракция		



Общая выживаемость (оценка Каплана – Майера) при проведении сочетанной лучевой терапии у больных с местнораспространенным центральным НМРЛ III стадии, по данным А.И. Арсеньева и соавт. [39]
Overall survival (Kaplan – Meyer estimate) during combined radiation therapy in patients with locally advanced stage III central NSCLC (A.I. Arsenyev, et al. [39])

5–10 Кюри, 1 раз в нед. в РОД 7 Гр. В зависимости от характера и степени распространения процесса проводилось от 2 (СОД = 14 Гр; при α/β = 10: EQD2 = 19,8 Гр, BED = 23,8 Гр; при α/β = 3: EQD2 = 28 Гр, BED = 46,7 Гр) до 4 (СОД = 28 Гр; при α/β = 10: EQD2 = 39,7 Гр, BED = 47,6 Гр; при α/β = 3: EQD2 = 56 Гр, BED = 93,3 Гр) сеансов. Движение источника осуществляется с шагом 5 мм. Длина траектории движения источника — от 5 до 20 см, глубина референтной изодозы — 10 мм от источника. Для эндокюритерапии используется стандартный аппликатор (2 мм), устанавливаемый под местной анестезией, через инструментальный канал фибробронхоскопа так, чтобы обеспечить движение источника на расстояние, включающее опухоль или стенку бронха и трахеи выше и ниже опухоли от 1 до 3 см. При проведении сочетанной лучевой терапии дистанционное облучение начинали сразу по окончании ЭББТ на линейном ускорителе электронов Ex = 6МэВ, методом конвенциального фракционирования РОД = 2 Гр 5 раз в нед. до СОД = 50–60 Гр [3, 39]. Эндоскопические реканализации выполнены у 70 больных. Полное восстановление проходимости дыхательных путей до первоначального диаметра просвета достигнуто у 27 % больных, частичное до 2/3 от исходного диаметра — 36 %, до 1/2 — у 28 % и до 1/3 — у 9 %.

Авторы показали, что частота объективного ответа после ЭББТ составила 73 % (полный — 18,9 %, частичный — 54,1 %), стабилизация процесса — 26,1 %, случаев местного прогрессирования не было. В группе без ЭББТ эти показатели были значимо ($p < 0,02$) ниже — 35,1 % (7,2 % и 27,9 %) и 36 % соответственно, а у 7,2 % отмечено прогрессирование процесса. МВ в группе ЭББТ достигала 19 (15–22) мес. против 8 (7–9) мес. в группе без брахитерапии, 1-летняя ОВ — 68 % (95 % CI: 0,05–0,8) против 33 % (95 % CI 0,02–0,4), 2-летняя — 37 % (95 % CI:0,3–0,5) против 8 % (95 % CI:0,06–0,1). До-

полнительное проведение ДЛТ позволило повысить МВ до 21 (19–28) мес., против 16 (14–18) мес. в группе только ЭББТ, а в группе вовсе без облучения МВ составила только 6 (5–7) мес. (рисунок). Результаты коррелировали с показателями объективного ответа (RECIST): МВ после ЭББТ при полном ответе составила 26 мес., при частичном — 16 мес., при стабилизации — 20 мес. Значимое влияние на показатели выживаемости оказало дополнительное проведение ДЛТ (HR = 4,63; 95 % CI:2,18–9,84; p < 0,001), отсутствие ХТ (HR = 0,59; 95 % CI:0,33–1,06; p = 0,08), наличие регионарных (HR = 2,26; 95 % CI:1,26–4,05; p = 0,006) и отдаленных (HR = 3,76; 95 % CI: 2,18–6,49; p < 0,001) метастазов. Своевременное проведение БТ позволило минимизировать число нестабильных реканализаций, требующих стентирования просвета бронхов и трахеи до 3,3 % (n = 5), против 30 % в литературных данных. Осложнений, связанных с проведением ЭББТ не отмечено [3, 39].

Заключение

Таким образом, литературные данные и собственный опыт позволяют обосновать необходимость, возможность и эффективность использования внутрипросветной и интерстициальной брахитерапии при раке легкого с учётом характера и степени распространения опухолевого процесса, общесоматического и функционального статуса пациентов. Можно заключить, что метод характеризуется высокой эффективностью, достаточной безопасностью и является одним из актуальных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к его использованию остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения. Обращает внимание небольшое количество публикаций, освящающих эту тему в последние годы. Применение брахитерапии при РЛ значительно расширяет диапазон оказания специальной помощи больным, позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить её качество. Совместное использование хирургических, лучевых и системных методов лечения характеризуется высокой эффективностью, превышающей результаты каждого из методов, применённых раздельно, допустимой токсичностью и хорошей переносимостью.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing
The study was performed without external funding.

Участие авторов
Арсеньев А.И., Гагуа К.Э. — идея публикации, написание текста статьи, научное редактирование;
Новиков С.Н. — анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
Барчук А.А., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А., Ильин Н.Д. — обработка материала, статистический анализ;
Тарков С.А., Мельник Ю.С., Новиков Р.В. — сбор материала исследования;
Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е., Аристидов Н.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' Contributions
Arseniev A.I., Gagua K.E. — provided idea for the publication, processed the material, wrote the article and performed scientific editing;
Novikov S.N. — analysed and interpreted the data analysis and interpretation, performed scientific editing;
Barchuk A.A., Nefedov A.O., Arsenyev E.A., Ilyin N.D. — processed the material processing, carried out statistical analysis;
Tarkov S.A., Melnik Yu.S., Novikov R.V. — collected the material for the study;
Zozulya A.Yu., Antipov P.E., Aristidov N.Yu. — reviewed the publications on the topic of the article, performed technical editing, and organized the reference list.
All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в россии: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии.* 2023; 1(69): 55-66.- DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncological care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and mortality in the first year of life for all tumor localities. (population-based research at the federal district level). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 1(69): 55-66.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. (In Rus)].
2. Каприн А.Д. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 704 с. ISBN: 978-5-9704-4658-4. [Kaprin A.D. Therapeutic radiology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; 704. ISBN 978-5-9704-4658-4. (In Rus)].
3. Канаев С.В., Арсеньев А.И., Барчук А.С., и др. Лечение опухолевых поражений центральных бронхов и трахеи с использованием эндотрахеобронхиальных операций, внутрипросветной брахитерапии, сочетанной лучевой терапии и химиолучевой терапии. *Вопросы онкологии.* 2015; 1(61): 62-71. [Kanaev S.V., Arseniev A.I., Barchuk A.S., et al. Treatment of tumor lesions of the central bronchi and trachea using endotracheobronchial surgery, intraluminal

brachytherapy, combined radiotherapy and chemoradiotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2015; 1(61): 62-71. (In Rus)].

4. Stevens R., Macbeth F., Toy E., et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1(1): CD002143.-DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD002143.pub4.
5. Youroukou A., Gkiozos I., Kalaitzi Z., et al. The potential role of brachytherapy in the irradiation of patients with lung cancer: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(8): 945-950.-DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-017-1635-0.
6. Skowronek J., Piotrowski T. Brachyterapia nowotworów metoda Pulsed Dose Rate--opis metody oraz przeglad wskazań do leczenia. Pulsed dose rate brachytherapy: a method description and review of clinical application. *Przegl Lek.* 2002; 59(1): 31-36. (In Pol).
7. Skowronek J. Pulsed dose rate brachytherapy - is it the right way? *J Contemp Brachytherapy.* 2010; 2(3): 107-113.-DOI: https://doi.org/10.5114/jcb.2010.16921.
8. Stewart A., Parashar B., Patel M., et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer. *Brachytherapy*. 2016; 15(1): 1-11.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.09.006.
9. Blasberg J.D., Belsley S.J., Schwartz G.S., et al. Robotic brachytherapy and sublobar resection for T1 non-small cell lung cancer in high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(2): 360-367.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.09.052.
10. Santos R., Colonias A., Parda D., et al. Comparison between sublobar resection and 125Iodine brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with Stage I non-small-cell lung cancer. *Surgery*. 2003; 134(4): 691-697.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0039-6060(03)00327-1.
11. Patrini D., Lawrence D., Adams B., Panagiotopoulos N. Is brachytherapy effective for local recurrence control in sublobar resections for non-small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 21(5): 677-681.-DOI: https://doi.org/10.1093/icvts/ivv242.
12. Fernando H.C., Landreneau R.J., Mandrekar S.J., et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Analysis of longitudinal quality-of-life data in high-risk operable patients with lung cancer: results from the ACOSOG Z4032 (Alliance) multicenter randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149(3): 718-725.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.11.003.
13. Tselis N., Ferentinos K., Kolotas C., et al. Computed tomography-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy in the local treatment of primary and secondary intrathoracic malignancies. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(3): 545-52.-DOI: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318208c7a3.
14. Imamura F., Ueno K., Kusunoki Y., et al. High-dose-rate brachytherapy for small-sized peripherally located lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182(12): 703-707.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-006-1536-6.
15. Zhang F., Wang J., Guo J., et al. Chinese Expert Consensus Workshop Report: Guideline for permanent iodine-125 seed implantation of primary and metastatic lung tumors. *Thoracic Cancer.* 2019; 10: 388-394.-DOI: https://doi.org/10.1111/1759-7714.12912.
16. Macha H.N., Wahlers B., Reichle C., von Zwehl D. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years' experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung*. 1995; 173(5): 271-280.
17. Kelly J.F., Delclos M.E., Morice R.C., et al. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M. D. Anderson cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(3): 697-702.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00693-3.
18. Gejerman G., Mullokandov E.A., Bagiella E., et al. Endobronchial brachytherapy and external-beam radiotherapy in patients with endobronchial obstruction and extrabronchial extension. *Brachytherapy*. 2002; 1(4); 204-210.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1538-4721(02)00098-3.
19. Celebioglu B., Gurkan O.U., Erdogan S., et al. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2002; 32(11): 443-448.-DOI: https://doi.org/10.1093/jjco/hyf102.
20. Escobar-Sacristán J.A., Granda-Orive J.I., Gutiérrez Jiménez T., et al. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J.* 2004; 24(3): 348-352.-DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.04.00114902.
21. Guarnaschelli J.N., Jose B.O. Palliative high-dose-rate endobronchial brachytherapy for recurrent carcinoma: the University of Louisville experience. *J Palliat Med*. 2010; 13(8): 981-989.-DOI: https://doi.org/10.1089/jpm.2009.0411.
22. Aumont-Le Guilcher M., Prevost B., Sunyach P., et al. High-dose-rate brachytherapy for non-small-cell lung carcinoma: a retrospective study of 226 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2011; 79(4): 1112-1116.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.041.
23. de Aquino Gorayeb M.M., Gregório M.G., de Oliveira E.Q., et al. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: a quantitative assessment. *Brachytherapy*. 2013; 12(5): 471-478.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.10.007.
24. Rochet N., Hauswald H., Stoiber E.M., et al. Primary radiotherapy with endobronchial high-dose-rate brachytherapy boost for inoperable lung cancer: long-term results. *Tumori*. 2013; 99(2): 183-190.-DOI: https://doi.org/10.1177/030089161309900211.
25. Goldberg M., Timotin E., Farrell T., et al. A prospective analysis of high-dose-rate endobronchial brachytherapy in the palliation of obstructive symptoms in lung cancer patients: A single-institution experience. *Brachytherapy*. 2015; 14(5): 655-661.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.04.005.
26. Soror T., Kovács G., Fürschke V., et al. Salvage treatment with sole high-dose-rate endobronchial interventional radiotherapy (brachytherapy) for isolated endobronchial tumor recurrence in non-small-cell lung cancer patients: a 20-year experience. *Brachytherapy*. 2019; 18(5): 727-732.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.04.271.
27. Huber R.M., Fischer R., Haŭtmann H., et al. Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionations schedules. *Chest*. 1995; 107(2): 463-470.-DOI: https://doi.org/10.1378/chest.107.2.463.
28. Chella A., Ambrogi M.C., Ribechini A., et al. Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer.* 2000; 27(3): 169-75.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0169-5002(99)00102-6.
29. Stout R., Barber P., Burt P., et al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2000; 56(3): 323-327.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00252-8.

30. Marsiglia H., Baldeyrou P., Lartigau E., et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(3): 665-672.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00486-7.
31. Langendijk H., de Jong J., Tjwa M., et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol*. 2001; 58(3): 257-268.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00345-5.
32. Sur R., Donde B., Mohuiddin M., et al. Randomized prospective study on the role of high dose rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) in palliation of symptoms in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60: S205.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.152.
33. Mallick I., Sharma S.C., Behera D., et al. Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *J Cancer Res Ther.* 2006; 2(3):P 119-125.-DOI: https://doi.org/10.4103/0973-1482.27586.
34. Bhattacharya J., Vyas R.K., Saha S., et al. High dose rate endobronchial brachytherapy: Our institutional experience as an effective palliative treatment modality in bronchial carcinoma. *Int J Cancer Res Ther.* 2017; 2(2): 1-5.
35. Ung Y.C., Yu E., Falkson C., et al. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non–small-cell lung cancer: A systematic review. *Brachytherapy*. 2006; 5(3): 189-202.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.brachy.2006.05.001.
36. Rodrigues G., Videtic G.M., Sur R., et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2011; 1(2): 60-71.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.01.005.
37. Rodrigues G., Macbeth F., Burmeister B., et al. Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. *Clin Lung Cancer.* 2012; 13(1): 1-5.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cllc.2011.04.004.
38. Reveiz L., Rueda J.R., Cardona A.F. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD004284.-DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD004284.pub3.
39. Арсеньев А.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., et al. Внутрипросветная брахитерапия, дистанционная лучевая терапия и системное лечение при опухолях центральных бронхов и трахеи. *Медицинская физика.* 2021; 1(89): 9-10. [Arseniev A.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., et al. Intraluminal brachytherapy, remote radiation therapy and systemic treatment for tumors of the central bronchi and trachea. *Medicinskaya Fizika = Medical Physics.* 2021; 1(89): 9-10. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 05.11.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023
Принята к печати / Accepted for publication /21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Андрей Иванович Арсеньев / Andrey I. Arseniev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3100-6451; SPIN-код: 9215-6839.

Кетеван Элгуджаевна Гагуа / Ketevan E. Gagua / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4828-8846; SPIN-код: 3282-5532.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7185-1967; SPIN-код: 7346-0687.

Антон Алексеевич Барчук / Anton A. Barchuk / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4629-3326; SPIN-код: 3599-5665.

Андрей Олегович Нефедов / Andrey O. Nefedov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6228-182X; SPIN-код: 2365-9458.

Евгений Андреевич Арсеньев / Evgeny A. Arsenyev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2775-426X; SPIN-код: 5414-4502.

Сергей Александрович Тарков / Sergey A. Tarkov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5092-3733; SPIN-код: 9125-4953.

Юлия Сергеевна Мельник / Yulia S. Melnik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3541-2764; SPIN-код: 6569-9375.

Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov /ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1873-1293.

Антон Юрьевич Зозуля / Anton Yu. Zozulya / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0635-6967; SPIN-код: 3344-5337.

Филипп Евгеньевич Антипов / Philip E. Antipov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8505-4977.

Николай Дмитриевич Ильин / Nikolay D. Ilyin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6472-0427; SPIN-код: 6530-9161.

Николай Юрьевич Аристидов / Nikolay Yu. Aristidov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-2515-7602; SPIN-код: 5739-6973.