

*А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, А.А. Барчук, Ф.Е. Антипов, А.В. Нефедова,
С.А. Тарков, А.О. Нефедов*

Стереотаксическая лучевая терапия в лечении ранних форм немелкоклеточного рака лёгкого

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Активное внедрение скрининговых программ позволяет надеяться на существенное увеличение доли пациентов с ранними формами немелкоклеточного рака лёгкого. Хирургическое лечение, являющееся стандартом лечения локализованных форм заболевания, в связи с функциональными ограничениями может быть выполнено только у 65-70% больных. Очевидно, что решение задачи улучшения результатов лучевой терапии лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования. Стереотаксическая лучевая терапия позволяет в короткие сроки производить высокоточную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. В литературном обзоре, на основе анализа большого числа публикаций, показано, что пока не представляется возможным сделать обоснованные выводы об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в качестве альтернативы хирургическому методу, необходимо безотлагательное проведение рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала метода.

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

Введение

Активное внедрение в последнее время во многих странах скрининговых программ позволяет надеяться на существенное увеличение доли пациентов с ранними формами немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ). Однако, раннее выявление опухолей (в т.ч. с невысоким потенциалом злокачественности) и, соответственно, более раннее начало их лечения может быть сопряжено с увеличением числа осложнений (известный феномен скрининговых систематических ошибок) [25,30].

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%. Продолжаются споры об оптимальном объёме операций при раннем НМРЛ (I ст.). Так, в ретроспективном анализе Dziedzic R. et al. (2017 г.) изучены результаты хирургического лечения 6905 пациентов (PNLCR — Polish National Lung Cancer Registry), которые позволили сделать вывод о том, что выполнение лобэктомии (ЛЭ) и сегментэктомии (СЭ) позволяет добиться существенно более высоких показателей общей выживаемости (ОВ) (log-rank $p < 0.001$ и $p = 0.001$, соответственно), по сравнению с неанатомическими резекциями лёгких (HR=0,54; 95%CI:0,37-0,77 и HR=0,44; 95%CI:0,38-0,50). Показано, что различий в отдалённых результатах между группами ЛЭ и СЭ не было — 79,1% (95%CI:77,7-80,4%) и 78,3% (95%CI:70,6-86,0%) против значимо худших показателей при клиновидных резекциях — 58,1% (95%CI:53,6-62,5%) [8]. В то же время в мета-анализе 12 исследований, опубликованном Cao C. et al. (2014 г.) продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий между сублобарными резекциями и лобэктомиями как в отношении ОВ (HR=0,91; 95%CI:0,64-1,29; $p = 0,61$), так и безрецидивной выживаемости (БРВ) (HR=0,82; 95%CI:0,60-1,12, $p = 0,21$). Сопоставимые данные получены и отдельно для подгруппы сегментэктомий HR=1,04 (95%CI:0,66-1,63; $p = 0,86$) [5]. По мнению большинства торакальных онкологов альтернативные способы лечения применимы только у тех больных с I стадией НМРЛ, которые не подлежат хирургическому лечению в связи с функциональной несостоятельностью, либо отказом от операции.

Использование конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 60-70 Гр при функционально неоперабельном раннем НМРЛ позволяет увеличить медиану выживаемости (МВ) по сравнению с группой наблюдения лишь на 7 мес., что не позволяет считать этот метод достойной альтернативой хирургическому лечению. При этом

частота местных рецидивов в случае проведения конвенциональной лучевой терапии (ЛТ) достигает 40% (6-70%) при 3-летней выживаемости 34-40% [2,19].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ; stereotactic body radiation therapy — SBRT, или stereotactic ablative radiotherapy — SABR) — вид дистанционной лучевой терапии, позволяющий в короткие сроки производить высокоточную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Метод был внедрен в практику в 1967 г. и долгое время применялся только при лечении интракраниальных опухолевых поражениях. Лишь в 90-е гг. XX века начато использование СТЛТ для лечения экстракраниальных новообразований. В 2001 г. СТЛТ для лечения экстракраниальной патологии одобрена FDA (Food and Drug Administration) в США, а в настоящее время включена в мировые стандарты лечения [1].

В последние годы внедрение высокотехнологичных методик ЛТ, модифицированных по интенсивности, в том числе, в режиме ротации (intensity-modulated — IMRT; volumetric modulated arc therapy VMAT), лучевой терапии, контролируемой по изображениям (image-guided techniques — IGRT), позволило более безопасно подводить высокие дозы к мишени с минимальными негативными последствиями для окружающих тканей. Разработка систем интрафракционного слежения за опухолью, четырехмерного КТ-планирования (4DKT), активного контроля дыхания с отслеживанием доставки дозы к смещаемым целям являются важнейшими стратегиями управления при проведении СТЛТ и позволяют повысить доступность и расширить сферу применения метода.

В отличие от традиционной ДЛТ, суммарная очаговая доза при котором достигается в течение 6-8 недель при СТЛТ количество фракций значительно меньше, а разовая очаговая доза (РОД) достигает 6-34 Гр. Благодаря быстрому градиенту снижения дозы, метод позволяет минимизировать повреждение окружающих тканей. Из технологических особенностей современной СТЛТ можно отметить 1) 4D-КТ планирование по усредненным изображениям; 2) automatching — укладка по компьютерной томографии в коническом пучке (КТКП) с толщиной среза 1-3мм; 3) использование объема опухоли с учетом смещения в акте дыхания (ITV — internal gross tumour volume) с отступом 3–5 мм; 5) исключение из планируемого объема излучения (PTV) органов риска (ребра, крупные бронхи, трахея, пищевод); 6) облучение с синхронизацией и отсечением грубых нарушений дыхания, или в определенные фазы дыхательно-

го цикла. Стандартными условиями для определения показаний к проведению СТЛТ являются: морфологическая верификация диагноза; размер опухоли не более 5 см в диаметре; отсутствие инструментальных признаков поражения регионарных лимфоузлов; отсутствие генерализации процесса; способность пациента находиться на столе более 30 мин; отсутствие воспалительных изменений в легких. Противопоказаниями к СТЛТ являются 1) острый инфаркт миокарда; 2) острое нарушение мозгового кровообращения; 3) некорректируемая коагулопатия; 4) декомпенсированная моно- и полиорганная недостаточность; 5) ожидаемое время жизни менее 2 мес., 7) кахексия; 8) психические заболевания с неадекватным поведением; 9) активный туберкулез лёгких.

Результаты

Известно, что однократное облучение в дозе 30 Гр приводит к гибели 95% опухолевых клеток, увеличение дозы до 80 Гр — 99,5%. При ранних стадиях НМРЛ СТЛТ с использованием биологически эквивалентной дозы (БЭД) превышающей 100 Гр, 5-летний контроль достигает 85-90% [1, 2, 20]. Zhang et al. (2017 г.) в мета-анализе 34 исследований при лечении НМРЛ I стадии продемонстрировал существенно большую эффективность средней БЭД (83,2-106 Гр, 3-летняя ОВ=63,5%) или средне-высокой БЭД (106-146 Гр, 3-летняя ОВ=63,2%), по сравнению с низкой БЭД (<83,2 Гр, 3-летняя ОВ=51,9%) или очень высокой БЭД (> 146Гр, 3-летняя ОВ=49,5%), (p=0,004). Недавно проведенное исследование JCOG0702 определило, что рекомендуемая доза для периферического НМРЛ T2N0M0 с PTV <100см³ составляет 55 Гр за 4 фракции (БЭД=130,6Гр) [33, 34].

В исследовании S. Lee et al. (2017 г.), включившем 169 больных, показано, что при НМРЛ эскалация суммарной дозы СТЛТ от 48 до 60 Гр за 4 фракции (БЭД от 106 до 150 Гр₁₀) не сказывалась на частоте рецидивов, если диаметр первичной опухоли не превышал 2 см, в то время как при опухолях > 2 см, увеличение суммарной дозы способствовало существенному повышению местного контроля (76,2% против 60,6%; p=0,022). В целом при медиане наблюдения 32 мес. 5-летняя ОВ составила 46,7%, а местный контроль — 79,3%; различий в токсичности между группами не было [14]. По результатам II фазы рандомизированного исследования A.K. Singh et al. (2017 г.) при сравнении эффективности СТЛТ в двух группах: при подведении 30 Гр за одну фракцию и 60 Гр за 3 фракции (БЭД=120 и 180 Гр₁₀, соответственно) различий в 2-летней ОВ и БРВ не обнаружено [24]. В ра-

боте Н. Onishi et al. (2007 г.) показано, что у 257 пациентов с НМРЛ T1-2 при проведении СТЛТ БЭД $\geq 100 \text{ Gy}_{10}$, по сравнению с меньшими дозами, обеспечивает более высокий уровень 5-летнего местного контроля (84,2% против 36,5%, $p < 0,001$) и ОВ (70,8% против 30,2%, $p < 0,05$) [18]. L. Kestin et al. (2014 г.) проанализировав результаты СТЛТ у 505 больных с подведением РОД 7,5 — 20 Гр (от 3 до 8 фракций) обнаружили, что преодоление пороговой дозы БЭД=105 Гр₁₀ значительно улучшает 2-летнюю БРВ [13]. Крупнейший анализ на основе баз данных 62 центров США (n=747) также продемонстрировал, что при СТЛТ БЭД $\geq 105 \text{ Gy}_{10}$ существенно повышает ОВ [26]. Ещё одна важная особенность СТЛТ — возможность повторного облучения при местном рецидиве после ранее проведенного курса конвенциональной ДЛТ [1].

В целом следует отметить противоречивость суждений о целесообразности использования СТЛТ в лечении раннего НМРЛ, при отсутствии убедительной доказательной базы как в пользу радиотерапии, так и против неё [2, 32]. К настоящему времени в мире известно о 3 попытках проведения рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность хирургического лечения и СТЛТ: ROSEL (NCT00687986), STARS (NCT00840749) и ACOSOG-RTOG (NCT01336894); все они были досрочно закрыты в результате противоречий с хирургическим сообществом и несогласованностью дизайна. В 2016 г. в Великобритании запущено рандомизированное исследование SABRTooth, результаты которого ожидаются [23]. Основные литературные данные, посвященные исследованиям эффективности СТЛТ представлены в табл. 1.

Итоги знакового проспективного многоцентрового исследования II фазы RTOG 0236, опубликованные R. Timmerman et al. в 2010 г., показали, что проведение СТЛТ у функционально неоперабельных больных НМРЛ I ст. в режиме 18 Гр за 3 фракции позволяет достичь

3-летнего локорегионарного контроля у 87,2% больных, 3-летней безрецидивной выживаемости — у 48,3%, 3-летней ОВ — у 55,8%; при этом явления токсичности 3 степени отмечены у 12,7% больных и 4 степени — у 3,6% [28]. Анализ данных амстердамского ракового регистра с 1999 по 2007 г. показал, что у больных НМРЛ I стадии старше 75 лет внедрение СТЛТ позволило значимо повысить медиану выживаемости (МВ) с 16 мес. до 21 мес. ($p < 0,01$) [19]. В исследовании L. Bertolaccini et al. (2015 г.) в группе больных I-II стадиями НМРЛ с функциональной неоперабельностью, или отказом от операции проведение СТЛТ позволило добиться 2-летнего локального контроля у 85% больных РЛ при T1 и T2 [2]. В ретроспективной работе I.S. Grills et al. не отмечено различий в локальном контроле и опухоль-специфичной выживаемости при сравнении результатов СТЛТ и сублобарной резекции легкого [10, 11]. Мета-анализ X. Zheng et al. (2014), включивший 63 статьи по данной проблеме и основанный на результатах лечения 11921 пациентов, также не выявил значимых различий в выживаемости и локальном контроле у больных с резекцией лёгкого и СТЛТ [35]. Опубликованные в 2015 г. результаты двух исследований III фазы STARS (M.D. Anderson CC) и ROSEL (Dutch) продемонстрировали при СТЛТ и хирургическом лечении показатели 3-летней общей выживаемости (ОВ) 95% против 79% ($p < 0,05$) и 3-летней безрецидивной выживаемости 86% против 80% ($p = 0,54$). Токсичность 3 степени наблюдалась у 10% больных, получивших СТЛТ [7].

В когортном исследовании I.S. Grills et al. (2012 г.) эффективности СТЛТ у 505 пациентов с I-III стадиями (T1-3N0M0) НМРЛ (средний возраст 74 года) при СОД от 20 до 64 Гр (БЭД=60-180 Гр₁₀) за 3 фракции 2-летний локальный контроль и частота отдаленного метастазирования составили 94% и 20%, а опухоль-специфическая и общая выживаемость — 87% и 60%, при от-

Таблица 1. Основные исследования эффективности СТЛТ [29]

Исследования	Доза/фракции	Локальный контроль	Общая выживаемость
Timmerman R. et al. RTOG 0236 (2013)	54Гр/3	98%	56%
Lagerwaard F.G. et al. (2011)	60Гр/3–8	97%	64%
Baumann P. et al. (2009)	45Гр/3	92%	60%
Nagata J. et al. (2005)	48Гр/4	94%	72–83%
Hara R. et al. (2006)	30–34Гр/1	78%	41%
Senthi S. et al. (2012)	54–60Гр/3–8	96%	67%
van der Voort N.C. et al. (2010)	60Гр/3	96%	96%
Widder J. et al. (2011)	60Гр/3–8	95%	72%
Hamamoto Y. et al. (2012)	48–60Гр/4–5	87%	96%
Shibamoto Y. et al. (2012)	44–52Гр/4	85%	80%

сутствии токсичности более 2 степени [10, 11]. В американском исследовании В. Sun et al. (2017 г.) проведен анализ результатов использования СТЛТ у больных (n=65; 50Гр за 3 фракции) с функционально неоперабельным НМРЛ I стадии в проспективном клиническом исследовании с 7-летним периодом наблюдения. Средний возраст составил 71 год. Локальные, регионарные и отдалённые рецидивы через 5 лет составили 8,1%, 10,9% и 11,0%, и через 7 лет 8,1%, 13,6% и 13,8% соответственно. Метакронная первичная опухоль легкого развилась у 12 пациентов (18,5%). 5-летняя и 7-летняя выживаемость без прогрессирования составили 49,5% и 38,2%, а ОВ — 55,7% и 47,5% соответственно [27]. В публикации S. Senthil et al. (2012 г.) из 676 пациентов с I-II стадиями НМРЛ, которым проведена SABR 54-60 Гр (от 3 до 8 фракций) рецидив возник у 124 (18%). Показатели 2-летнего локального, регионарного и отдаленного рецидивов составили 4,9% (95%CI:2,7-7,1), 7,8% (95%CI:5,3-10,3) и 14,7% (95%CI:11,4-18,0) соответственно. 5-летние показатели были 10,5% (95%CI:6,4-14,6), 12,7% (95%CI:8,4-17,0) и 19,9% (95%CI:14,9-24,6) соответственно. Среднее время до локального, регионального и отдаленного рецидивов составляло 14,9 мес. (95%CI:11,4-18,4), 13,1 мес. (95%CI:7,9-18,3) и 9,6 мес. (95%CI:6,8-12,4) соответственно. Новые первичные опухоли в легких, развились у 42 (6%) из 676 пациентов в среднем в течение 18,0 мес. (95%CI:12,5-23,5) после SABR [22]. В литературном обзоре, опубликованном Н. Bilal et al. (2017 г.), обобщившем данные 219 статей показано, что эффективность радиочастотной абляции и СТЛТ при ранних периферических формах НМРЛ была сопоставима в отношении 1-летней и 3-летней выживаемости: 68,2–95% против 81–85,7% и 36–87,5% против 56–42,7%. В то же время 5-летняя ОВ после проведения СТЛТ оказалась существенно выше — 47% против 20,1–27%. [3].

К достижениям последнего времени относится определение у больных НМРЛ геномного профиля и драйверных мутаций для оптимизации тактики лечения: EGFR (5-20% европейцев), 4-7% ALK и более редких — MET, BRAF, PIK3CA, HER2, ROS1. При наличии определенных мутаций убедительно продемонстрирована эффективность использования таргетной терапии, в частности ингибиторов тирозинкиназ. Появился ряд работ, в которых изучается эффективность применения таких препаратов с проведением лучевой терапии [6]. Так, в когортном исследовании O.S.H. Chan et al. (2017 г.) у пациентов НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR при олигопрогрессировании заболевания на фоне лечения ингибиторами тирозин-

киназ выполнялась СТЛТ на первичный очаг, либо традиционная химиотерапия. Медиана выживаемости в группе ЛТ оказалась существенно выше — 28,2 против 14,7 мес.; p=0,026 [17]. В работе A.J. Weickhardt et al. (2012 г.) показано, что у пациентов с олигопрогрессированием НМРЛ (ALK+ или EGFR+) после лечения ингибиторами тирозинкиназ проведение СТЛТ увеличивало выживаемость без прогрессирования на 6,2 мес. [31]. В публикации G. Gan et al. (2014 г.) показано, что у пациентов с олигопрогрессированием НМРЛ после терапии кризотинибом, которым проведена СТЛТ, 12-месячный локальный контроль при подведении более 25 Гр за 1 фракцию составил 100% против 60% при дозе менее 25Гр (p = 0.01), а МВ достигала 28 мес. против 10,1 мес. без облучения [9].

Следует отметить и значительное количество исследований с негативными выводами в отношении эффективности СТЛТ. Так, очень любопытные данные мета-анализа (13 исследований ЛЭ; n=3436 и 24 исследования СТЛТ; n=4433) опубликовали L. Ma and J. Xiang (2016 г.) Показано, что выживаемость больных с ранними стадиями (Ia, Ib, IIa, IIb) НМРЛ в целом после выполнения видеоторакоскопических ЛЭ статистически значимо выше, чем после проведения СТЛТ при НМРЛ: 1,2,3 и 5-летняя ОВ после ЛЭ составили 94%, 89%, 84% и 69% по сравнению с 96%, 94%, 89% и 82% для СТЛТ, а БРВ — 97%, 93%, 87% и 77% по сравнению с 86%, 80%, 73% и 58%. Однако, очень важно, что у пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) существенных различий между этими альтернативными подходами выявлено не было (табл. 2) [15].

В основном СТЛТ используется при периферических опухолях (T1-2), однако есть сообщения о целесообразности применения метода и при центральном НМРЛ — более чем 90% локальный контроль при подведении 60 Гр за 8 фракций (РОД 7,5 Гр) в течение 3 лет [2,29]. В публикации J. Roesch et al. (2016 г.) сообщается о совещании 26 центров Германии и Швейцарии, посвященному использованию СТЛТ в лечении раннего центрального НМРЛ, на котором была принята резолюция о том, что при фракционировании следует использовать PTV СОД 48-60 Гр за 8 фракций. Предварительные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и безопасности подобного подхода [21].

В мета-анализе результатов лечения 6295 пациентов из National Cancer Data Base, проведенном В.А. Yerokun et al. (2017 г.), проведено сравнение эффективности СТЛТ и сублобарных резекций при раннем НМРЛ (сT1N0M0), показавшее что в целом 5-летняя выживаемость при

Таблица 2. Данные мета-анализа исследований общей и безрецидивной выживаемости при проведении СТЛТ и видеоторакоскопических ЛЭ у операбельных пациентов [15]

Модель / эффективность	Лет	СТЛТ (24 исследования)		Видеоторакоскопические ЛЭ (14 исследований)	
		Показатель	95% CI	Показатель	95% CI
Общая выживаемость	1	0.96	0.92–0.99	0.94	0.88–0.96
	2	0.94	0.81–0.96	0.89	0.79–0.94
	3	0.89	0.79–0.93	0.84	0.73–0.88
	5	0.82	0.72–0.91	0.69	0.61–0.73
Безрецидивная выживаемость	1	0.86	0.81–0.92	0.97	0.95–0.99
	2	0.8	0.77–0.87	0.93	0.86–0.96
	3	0.73	0.65–0.78	0.87	0.78–0.95
	5	0.58	0.51–0.67	0.77	0.63–0.89

радиотерапии была ниже, чем при хирургическом лечении — 30,9% (CI:26,3–35,5%) против 55,2% (CI:52,4-57,9%), $p < 0,001$. Сходные данные оказались в подгруппе пациентов старше 80 лет: 40,1% (CI:31,3-48,8%) по сравнению с 22,6% (CI: 13,8-32,9%), как и в подгруппе с индексом коморбидности (Charlson-Deyo Score) 2 и более ($p < 0,001$) [30]. В ретроспективном анализе S. Shirvani et al. (2014 г.), проведенном в США, с использованием базы данных SEER-Medicare ($n=9093$), сравнивались отдалённые результаты лечения пожилых пациентов (средний возраст 75 лет). Показано, что через 3 года нескорректированная смертность была самой низкой для группы больных, которым выполнена ЛЭ (25,0%), на втором месте оказались сублобарные резекции (35,3%, $p < 0,001$), а на третьем — СТЛТ (45,1%, $p < 0,001$). Однако радиотерапия показала более высокую ОВ, чем ЛЭ в первые 6 месяцев после постановки диагноза (HR=0,45; 95%CI:0,27-0,75), но затем этот показатель снижался (HR=1,66; 95%CI1,39-1,99) [25]. Ретроспективное исследование на основании 318 статей, проведенное S. Mahmood et al. (2013 г.), показало, что 1-летняя ОВ у пациентов, получавших СТЛТ и сублобарные резекции статистически значимо не различались — 85,7 против 92%, 3-летняя ОВ была существенно выше после хирургического лечения — 87,1 против 45,1%, значимой разницы в частоте локальных рецидивов не зафиксировано 3,5-14,5% против 4,8-20%. При этом смертность в течение 30 суток после СТЛТ отсутствовала, а после сублобарных резекций достигала 2,6% [16]. Вместе с тем, следует отметить, что указанные исследования носили ретроспективный характер и должны оцениваться с большой осторожностью, особенно в контексте того, что в рутинной практике при определении показаний для СТЛТ обычно решающее значение имеет невозможность проведения хирургического вмешательства в связи с ограниченными функциональными резервами, сопутствующей патологией и возрастом больных.

В исследовании V.R. Bollineni et al. (2012 г.) продемонстрировано прогностическое значение резидуального поглощения [^{18}F] ФДГ при ПЭТ-КТ через 12 недель после завершения СТЛТ (60 Гр за 3-8 фракций) у 132 функционально неоперабельных пациентов с I стадией НМРЛ. Показано, что при использовании в качестве пограничного значения максимума SUV (стандартизированного значения поглощения- standardized uptake value — SUV_{max}) 5.0, 2-летний локальный контроль составил 80% против 97,7% при более высоком значении SUV_{max} (HR=7.3; 95%CI:1.4-38.5; $p=0.019$). 2-летняя БРВ оказалась 74% против 91% (HR= 2.2; 95% CI:0.8-6.3; $p= 0.113$), а ОВ 62% против 81% (HR=1.6; 95% CI: 0.7-3.7; $p=0.268$) [4].

В целом, следует признать, что пока большинство авторов сходятся в заключении о невозможности сделать обоснованные выводы об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в качестве альтернативы хирургическому методу при ранних стадиях НМРЛ и отмечают необходимость безотлагательного проведения рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала метода.

Конфликт интересов. Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей рукописи.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Ткачев С.И. и др. Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия больных раком лёгкого I-IIА клинической стадии: роль оценки SUV_{MAX} при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для контроля за результатами лечения // Вопросы онкологии. — 2017. — Т. 63(4). — С. 632-638.

2. Bertolaccini L., Terzi A., Ricchetti F., Alongi F. Surgery or stereotactic ablative radiation therapy: how will be treated operable patients with early stage non-small cell lung cancer in the next future? // *Ann. Transl. Med.* — 2015. — Vol. 3(2). — P. 25.
3. Bilal H., Mahmood S., Rajashankerc B., Shaha R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* — 2012. — Vol. 15. — P. 258–265.
4. Bollinini V.R., Widder J., Pruijm J., Langendijk J.A., Wiegman E.M. Residual 18F-FDG-PET Uptake 12 Weeks After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Predicts Local Control // *Radiation Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 83. — № 4. — P. 551–555.
5. Cao C., Gupta S., Chandrakumar D. et al. Meta-analysis of intentional sublobar resections versus lobectomy for early stage non-small cell lung cancer // *Ann. Cardiothorac. Surg.* — 2014. — Vol. 3(2). — P. 134–141.
6. Chan O.S.H., Lee V.H.F., Mok T.S.K. et al. The role of radiotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive patients with oligoprogression: a matched-cohort analysis // *Clin. Oncol.* — 2017. — Vol. 29. — P. 568–575.
7. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I nonsmall-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Oncol.* — 2015. — Vol. 16. — № 6. — P. 630–637.
8. Dzedzic R., Zurek W., Marjanski T. et al. Stage I non-small-cell lung cancer: long-term results of lobectomy versus sublobar resection from the Polish National Lung Cancer Registry // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2017. — Vol. 52(2). — P. 363–369.
9. Gan G., Weickhardt A.J., Scheier B. et al. Stereotactic Radiotherapy Can Safely and Durably Control Sites of Extra-CNS Oligoprogressive Disease in ALK-Positive Lung Cancer Patients on Crizotinib // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2014. — Vol. 88(4). — P. 892–898.
10. Grills I.S., Mangona V.S., Welsh R. et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — № 6. — P. 928–935.
11. Grills I.S., Hope A.J., Guckenberger M. et al. A Collaborative Analysis of Stereotactic Lung Radiotherapy Outcomes for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Using Daily Online Cone-Beam Computed Tomography Image-Guided Radiotherapy // *J. Thorac. Oncol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 1382–1393.
12. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Slotman B.J., Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 2036–2043.
13. Kestin L., Grills I., Guckenberger M. et al. Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (CTJIT) delivered via online image guidance // *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* — 2014. — Vol. 110. — P. 499–504.
14. Lee S., Song S.Y., Kim S.S. et al. Feasible Optimization of Stereotactic Ablative Radiotherapy Dose by Tumor Size for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer // *Clinical Lung Cancer.* — 2017. — doi: 10.1016/j.clc.2017.11.001.
15. Ma L. and Xiang J. Clinical outcomes of video-assisted thoracic surgery and stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis // *Thorac. Cancer.* — 2016. — Vol. 7(4). — P. 442–451.
16. Mahmood S., Bilal H., Faivre-Finn C., Shahb R. Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with Stage I non-small-cell lung cancer? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2013. — Vol. 17(5). — P. 845–853.
17. McDonald F., Hanna G.G. Oligoprogressive Oncogene-addicted Lung Tumours: Does Stereotactic Body Radiotherapy Have a Role? Introducing the HALT Trial // *Clinical Oncology.* — 2017. — doi: 10.1016/j.clon.2017.10.013.
18. Onishi H., Shirato H., Nagata Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study // *J. Thorac. Oncol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 94–100.
19. Palma D., Visser O., Lagerwaard F.J. et al. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis // *J Clin Oncol.* — 2010. —
20. Ricardi U., Badellino S., Filippi A.R. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer // *Radiat. Oncol. J.* — 2015. — Vol. 33(2). — P. 57–65.
21. Roesch J., Panje C., Sterzing F., Mantel F., Nestle U., Andratschke N., Guckenberger M. CTJIT for centrally localized NSCLC — What is too central? // *Radiat. Oncol.* — 2016. — Vol. 11. — P. 157–165.
22. Senti S., Lagerwaard F.G., Haasbeek C.J.A., Slotman B.J., Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis // *Lancet Oncol.* — 2012. — Vol. 13. — P. 802–809.
23. Snee M.P., McParland L., Collinson F. et al. The SABRTooth feasibility trial protocol: a study to determine the feasibility and acceptability of conducting a phase III randomised controlled trial comparing stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) considered to be at higher risk of complications from surgical resection // *Pilot and Feasibility Studies.* — 2016. — Vol. 2. — P. 5. — <https://doi.org/10.1186/s40814-016-0046-2>.
24. Singh A.K., Suescun J.A.G., Stephans K.L. A Phase 2 Randomized Study of 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Regimens for Medically Inoperable Patients With Node-Negative, Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2017. — 98. — P. 221–222.
25. Shirvani S.M., Jiang J., Chang J.Y. et al. Lobectomy, Sublobar Resection, and Stereotactic Radiation for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly // *JAMA Surg.* — 2014. — Vol. 149(12). — P. 1244–1253.
26. Stahl J.M., Ross R., Harder E.M. et al. The Effect of Biologically Effective Dose and Radiation Treatment Schedule on Overall Survival in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2016. — Vol. 96. — P. 1011–1020.
27. Sun B., Brooks E.D., Komaki R.U. et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase

- 2 clinical trial // *Cancer*. — 2017. — Vol. 123(16). — P. 3031-3039.
28. Timmerman R., Paulus R., Galvin J. et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer // *JAMA*. — 2010. — Vol. 303. — № 11. — P. 1070–1076.
 29. Uzel E.K., Abacıoğlu U. Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Surgery or Stereotactic Ablative Radiotherapy? // *Balkan Med. J.* - 2015. — Vol. 32(1). — P. 8–16.
 30. Yerokun B.A., Yang C.J., Gulack B.C. et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2017. — Vol. 154(2). — P. 675-686.
 31. Weickhardt A.J., Scheier B., Burke J.M. et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene addicted non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* — 2012. — Vol. 7(12). — P. 1807–1814.
 32. White A., Swanson S.J. Surgery versus stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage non-small cell lung cancer: less is not more // *J. Thorac. Dis.* — 2016. — Vol. 8(4). — P. 399–405.
 33. Zhang J., Yang F., Li B. et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2011. — Vol. 81. — № 4. — P. 305–316.
 34. Zhang J., Kong L., Jiao Q., Li M., Yu J. Stereotactic ablative radiotherapy in treatment of early-stage non-small cell lung cancer: Unsolved questions and frontiers ahead // *Cancer Lett.* — 2017. — Vol. 401. — P. 46-52.
 35. Zheng X., Schipper M., Kidwell K. et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2014. — Vol. 90. — № 3. — P. 603–611.

A.I. Arseniev, S.N. Novikov, S.V. Kanaev, A.A. Barchuk, F.E. Antipov, A.V. Nefedova S.A. Tarkov, A.O. Nefedov

Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg

An active introduction of screening programs potentially leads to a significant increase in the proportion of patients with early forms of non-small cell lung cancer. Surgical treatment, which is the standard of care for localized forms, due to functional limitations can be performed only in 65-70% of patients. The solution to this problem can be found in the improvement of the results of radiotherapy by using modern equipment, the planning systems, improved fractionation schemes and introduction of methods for summing radiation doses. Stereotactic radiotherapy allows high-precision delivery of high radiation dose to tumor with a minimal damage to surrounding healthy tissues. In this literature review based on the analysis of a large number of publications we show that it is not yet possible to make valid conclusions about the effectiveness and safety of stereotactic radiation therapy as an alternative to the surgical methods. It is necessary to plan and conduct randomized trials without further delay taking into account the expected high relevance of the method.

Key words: non-small cell lung cancer, conformal radiation therapy, stereotactic radiation therapy, functional operability

Поступила в редакцию 28.12.2017 г.