

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

## **Высокотехнологичная лучевая терапия с локальной эскалацией дозы облучения в химио-лучевом лечении больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Предикторы эффективности**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Актуальность:** химиолучевая терапия больных местно-распространенным НМРЛ является стандартом лечения и при использовании всех современных подходов к планированию и реализации лучевой терапии позволяет достигать медианы выживаемости более 28 месяцев. Пути повышения эффективности химиолучевого лечения в настоящее время связывают с локальной эскалацией дозы излучения на опухоль и реализацией концепции персонализированного подхода терапии.

**Материалы и методы:** С 2013 г проведена химиолучевая терапия 51 больному (НМРЛ) раком легкого неоперабельной III стадии: IIIA стадия — 15; IIIB — 36 больных. Лечение осуществлялось с применением высокотехнологичной лучевой терапии (симульятный интегрированный буст — СИБ-IMRT) и эскалацией дозы облучения на зоны гиперметаболизма по ПЭТ/КТ до БЭД10=70-74 Гр за 22 — 25 фракций. Режим фракционирования для СИБ-IMRT определялся дозиметрическими показателями: средней дозой на легкие MDL<20Гр и V20≤30%. Одновременно проводилась химиотерапия (карбоплатин АУС 5,0 + Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>) с консолидирующим курсом после окончания ХЛТ.

**Результаты:** При медиане прослеженности — 42 мес. локальный контроль (1-,2-,3-летний) составил 94%, 76%, 61% соответственно. Максимальным зарегистрированным эффектом после химиолучевой терапии у 6 (12%) пациентов явилась полная регрессия опухоли, в остальных случаях — частичная регрессия (29 — 57%) и стабилизация (16 — 31%). Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ составила 80,8% (95% ДИ; 69,7 — 93,7); 64,6% (95% ДИ; 50,4 — 82,9); 54,2% (95% ДИ; 38,3 — 76,9) соответственно. Безрецидивная 1-, 2- и 3-летняя выживаемость: 77,3% (95% ДИ; 56,7 — 90,2); 48,7% (95% ДИ; 32,3 — 70,1); 29,2 (95% ДИ; 18,7 — 43,2) соответственно. У 2 пациентов (5%) отмечен

изолированный локальный рецидив (ИЛР) в сроки 9 мес. и 13 мес. В остальных случаях имелось одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛР+ОП) — 17 больных (39%) и отдаленное прогрессирование — 24 больных (56%). Легочная токсичность 3 степени отмечена у 7 (14%) больных. Явления лучевого эзофагита 3 степени на фоне лечения наблюдались у 4 (7%) больных. При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние на общую выживаемость развития изолированного локального рецидива; для уровня SUVmax в опухоли отмечена тенденция к достоверности влияния на исход лечения.

**Вывод:** При современных высокотехнологичных подходах к планированию и реализации лучевой терапии персонализированная локальная эскалация дозы облучения (с учетом предикторного влияния SUVmax в опухоли) в составе химиолучевого лечения неоперабельного НМРЛ III стадии является высокоэффективным методом лечения.

**Ключевые слова:** рак легкого, химиолучевая терапия, эскалация дозы, симульятный интегрированный буст, токсичность, факторы прогноза

### **Введение**

По оценкам ВОЗ рак легкого ежегодно диагностируется более чем у 1,8 млн. человек во всем мире, и, несмотря на все усилия по борьбе с курением, внедрение скрининговых и лечебных программ, рак легкого продолжает оставаться главной причиной онкологической смертности. Каждый год во всем мире от рака легкого умирает столько же людей, сколько от рака предстательной железы, молочной железы и толстой кишки вместе взятых — до 1,7 млн. смертей [1, 13]. Этот обширный список умерших в значительной мере пополняют больные местно-распространенными формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), число кото-

рых превышает 30% от всех впервые выявленных больных. В свете выбора методов лечения, больные с местно-распространенной III стадией процесса представляются весьма неоднородной группой, объединяя как операбельные, так и неоперабельные формы рака легкого.

Для неоперабельных больных единственным методом лечения с доказанной эффективностью является химиолучевая терапия (ХЛТ), которая продемонстрировала снижение риска смерти на 13% по сравнению с одним облучением уже в первом мета-анализе 1995 года и стала стандартом лечения больных местно-распространенным НМРЛ [12]. Оптимальный подход одновременного использования химиолучевого лечения, прогресс в технологиях облучения и методах медицинской визуализации позволяют достигать медианы общей выживаемости, превышающей 2 года и уже говорить о возможности перевода в хроническое состояние неоперабельного НМРЛ.

На сегодняшний день известно, что НМРЛ — опухоль с высокой пролиферативной активностью, при облучении которой оптимальны укрупненные дозы за фракцию, высокий уровень суммарных очаговых доз и укороченные курсы лечения, а радикальная доза лучевой терапии в максимально сжатые сроки в ряде случаев позволяет преодолеть исходную радиорезистентность опухоли [6]. Анализ данных семи исследований группы RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) показал, что более высокая интенсивность дозы лучевой терапии связана с улучшением локального контроля и выживаемости при химиолучевом лечении [8]. Так же безусловный успех стереотаксической абляционной радиотерапии (SBRT) «раннего» рака легкого способствовал повышению интереса к эскалации дозы.

Однако рандомизированное исследование RTOG 0617 не продемонстрировало выигрыша в эффективности ХЛТ при использовании «высокодозной» лучевой терапии до СОД 74Гр в конвенциональном режиме и сопровождалось повышением показателей смертности, связанной с лечением [5]. Закономерно, что попытки гомогенной эскалации дозы на весь облучаемый объем в сочетании с конвенциональным режимом признаны бесперспективными, исходя из практических и радиобиологических позиций, и требуется переосмысление принципов подхода к планированию и реализации лучевой терапии.

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности и одновременной локальной эскалацией дозы (симультиратный интегрированный буст — СИБ-IMRT), являясь передовой технологической модальностью, обеспечивает одномоментно различные уровни дозы за фракцию на опухоль и на субклинические зоны. ПЭТ/КТ помимо своей диагностической ценности стала важным

инструментом для разграничения объемов облучения при планировании лучевой терапии.

С развитием стратегии персонализированной радиотерапии метаболические и радиобиологические характеристики опухоли должны стать частью планирования и прогнозирования эффективности лечения.

## Материалы и методы

В НИИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с 2013 г. проводится проспективное исследование по изучению эффективности и токсичности одновременной химиолучевой терапии больным раком легкого неоперабельной III стадии с применением высокотехнологичной лучевой терапии (СИБ-IMRT) и эскалацией дозы облучения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Оценены результаты лечения 51 больного, получившего химиолучевую терапию с последующим динамическим наблюдением. Все больные имели соматический статус по шкале ECOG 0-1. Цитологическое или гистологическое подтверждение диагноза немелкоклеточного рака легкого на диагностическом этапе было получено с использованием эндоскопических биопсий. В 13 случаях выполнялась транспищеводная или трансбронхиальная пункция лимфоузлов (E(B)US-TBNA) для подтверждения их поражения. Распространенность процесса определялась по данным объективного обследования с включением бронхоскопии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов, и лимфоузлов, радиоизотопного исследования костной системы и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ. Все диагностические исследования были выполнены за период не более 21 дня до начала лечения.

Тактика лечения выработывалась на мультидисциплинарном консилиуме: пациенты консультированы торакальным хирургом, химиотерапевтом, радиотерапевтом, терапевтом с записью в медицинской карте. Все пациенты признаны неоперабельными в связи с распространенностью процесса и полностью соответствовали критериям включения в исследование по эскалации дозы облучения при одновременной химиолучевой терапии. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение.

Лечение начиналось с курса химиотерапии (карбоплатин АUC 5,0 + Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в первый день, с интервалом 21 день). Предлучевая топометрическая подготовка проводилась через 10 дней после 1-ого курса полихимиотерапии. Для планирования лучевой терапии всем пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация с помощью позиборда. КТ-сканирование проводилось в режиме свободного дыхания.

В определении объема облучения участвовали 2 специалиста-радиотерапевта. Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся на серии КТ, с использованием функции планирующей системы по совмещению изображений (fusion), когда на топометрические снимки КТ накладывались диагностические изображения ПЭТ/КТ для детальной верификации морфологии опухоли и ее метаболического объема (MTV-metabolic tumor volume). Таким образом, зона гиперметаболизма при ПЭТ/КТ (MTV) соответствовала GTV и включала любое видимое поражение (как правило, стандартизованный показатель поглощения [SUV] 2,5 и выше является пороговым для определения злокачественности процесса). Путем равномерного добавления к GTV 0,5-0,7см создавался планируемый объем облучения для эскалации дозы — PTV «высокой дозы».

Исходя из клинико-рентгенологической картины распространенности опухолевого процесса, уровней и групп

пораженных лимфоузлов формировался клинический объем облучения (CTV), включающий возможные зоны субклинического распространения процесса в лимфоузлах высокого риска. Планируемый объем облучения создавался путем добавления к CTV 1,0 см — PTV «низкой дозы».

Уровень эскалации дозы на PTV «высокой дозы» и режим фракционирования определялся дозиметрическими показателями: средней дозой на легкие (MDL) < 20 Гр и V20 ≤ 30% (30% объема легочной ткани должен получить не более 20 Гр). Во всех случаях использовалась методика симультантного интегрированного буста (СИБ-IMRT). На PTV «низкой дозы» предписанная доза соответствовала (биологически эквивалентная доза) БЭД10=50 Гр, на PTV «высокой дозы» БЭД10=70-74 Гр за 22 — 25 фракций.

Дозовые нагрузки на критические органы (пищевод, сердце, спинной мозг) устанавливались в соответствии со стандартными ограничениями.

Проводилось трехмерное дозное планирование с 5-8 компланарными полями с использованием технологии облучения с модулированной интенсивностью (IMRT) с энергией фотонов 6 Мэв. В процессе лечения использовалась радиотерапия, корректируемая по изображениям (Image Guided Radiation Therapy — IGRT), как визуально-управляемый способ верификации позиционирования.

Лучевая терапия начиналась через 3-5 дней от начала 2 курса химиотерапии. После окончания лучевой терапии проводился 3 курс химиотерапии в стандартных дозах. Гематологическая и лучевая токсичность оценивалась в процессе всего лечения, лучевая легочная токсичность оценена в течение 1 года после окончания ХЛТ.

Контрольное обследование, включающее физикальный осмотр, КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфоузлов выполнялось через 2 месяца после завершения ХЛТ, затем каждые 2 месяца в течение 1 года, каждые 3-4 месяца в течение 2 и 3 года наблюдения, в дальнейшем каждые 4-6 месяцев.

Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Токсичность лечения оценивалась с использованием шкалы NCI-CTC v. 4,03.

При прогрессировании процесса дальнейшее лечение проводилось в соответствии с характером прогрессирования, соматическим статусом больного, прогнозом заболевания и принятыми стандартами медицинской помощи. При метастатическом поражении головного мозга выполнялась лучевая терапия на весь объем головного мозга, либо стереотаксическая радиохирurgia. В случаях олигопрогрессирования применялась лучевая терапия в режиме стереотаксической или гипофракционной радиотерапии.

Критерии эффективности лечения включали: общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; локальный контроль — любой объективный ответ на лечение (полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация); локальный рецидив (ЛР) — увеличение более чем на 25% суммы перпендикулярных диаметров в зоне облучения и/или гиперметаболической активности аналогичной или выше, чем до лечения или определение объема после зарегистрированного полного ответа; изолированный локальный рецидив (ИЛР) — локальный рецидив в зоне облучения без признаков других видов прогрессирования; отдаленное прогрессирование (ОП) — клинические или радиологические признаки отдаленных метастазов, включая метастазы в легких.

Основными конечными точками исследования были: оценка локального контроля, 1-, 2- 3-летняя общая выживаемость; 1-, 2-, 3-летняя безрецидивная выживаемость; вторичная конечная точка — токсичность лечения в течение 1 года.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ Statistica 6.0, показатели общей и безрецидивной выживаемости рассчитывали по методу Каплан-Мейера. Выполнен однофакторный дисперсионный анализ, за основу взят F-критерий Фишера.

Таблица 1. Характеристики 51 пациента, получивших ХЛТ в режиме СИБ-IMRT с локальной эскалацией дозы

Характеристики			
пациентов (n=51)		опухоли	
Пол	Мужчин — 42	Стадия	IIIB- 36
	Женщин — 9		IIIA- 15
Возраст (лет)	Медиана 60,3	Гистологический подтип	Аденокарцинома — 26
	Диапазон 38 — 84		Плоскоклеточный -25
РОД — «высокие дозы» (Гр)	Медиана 2,7	Локализация	Периферическая — 18
	Диапазон 2,4 — 3,1		
СОД — «высокие дозы» (Гр)	Медиана 60		Центральная — 33
	Диапазон 48 — 66		
Ателектаз	13	PTV «высокой дозы» (см³)	Медиана 224
			Диапазон 22 — 860
Число фракций	Медиана 22 фр	PTV «низкой дозы» (см³)	Медиана 365
	Диапазон 18-25		Диапазон 162 — 1369
Прослеженность	Медиана 42 мес	SUVmax	Медиана 16,14
	Диапазон 6 — мес		Диапазон 6,11 — 21,78

РОД — разовая очаговая доза, СОД — суммарная очаговая доза, PTV — планируемый объем мишени, SUV<sub>max</sub> — максимальное стандартизованное значение поглощения

## Результаты

Результаты лечения были оценены у 51 больного раком легкого III стадии, получивших лечение в объеме одновременной химиолучевой терапии с локальной эскалацией дозы облучения в режиме СИБ-IMRT. В основном это были пожилые мужчины (82%) с длительным стажем курения в удовлетворительном соматическом состоянии. Распространенность процесса, оцененная как неоперабельная III стадия рака легкого представлена: IIIA стадия — 15; IIIB — 36 больных. В наших наблюдениях опухоли, в равной степени представленные аденокарциномами и плоскоклеточными раками (26/25), в большинстве случаев имели центральную локализацию (65%). У 13 больных на момент начала лечения отмечено наличие долевых или сегментарных ателектазов без осложненного течения.

Всем больным запланированная химиолучевая терапия завершена в полном объеме. Облучение с использованием режима СИБ-IMRT обеспечивало локальную эскалацию дозы на зону гиперметаболизма по ПЭТ/КТ до 74Гр БЭД (медиана 60Гр) при РОД от 2,4Гр до 3,1Гр (медиана 2,7Гр) (табл. 1). Таким образом, объем облучения с эскалацией дозы (медиана 224см<sup>3</sup>) соответствовал объему клиническому опухолевому поражению, подтвержденному методами метаболической визуализации — ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (рис. 1)

Локальный контроль (1-,2-,3-летний) составил 94%, 76%, 61% соответственно. Максимальным зарегистрированным эффектом после химиолучевой терапии у 6 (12%) пациентов явилась полная регрессия опухоли, в остальных случаях — частичная регрессия (29 — 57%) и стабилизация (16 — 31%) по данным КТ.

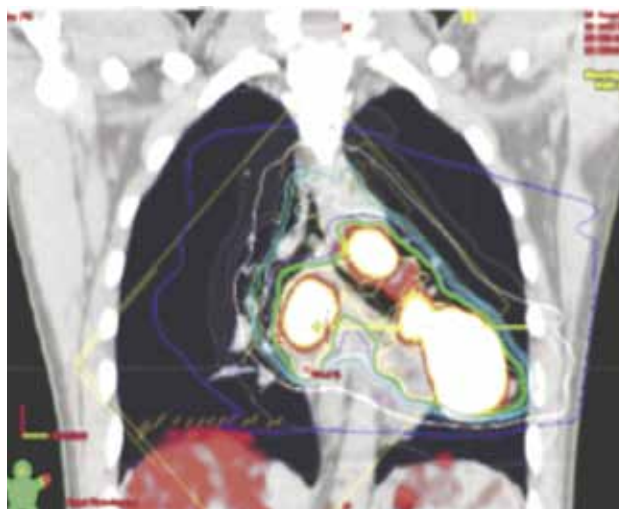


Рис. 1. Объем облучения СИБ-IMRT при использовании ПЭТ/КТ в планировании лучевой терапии

При медиане прослеженности 42 мес общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ, составила 80,8% (95% ДИ; 69,7 — 93,7); 64,6% (95% ДИ; 50,4 — 82,9); 54,2% (95% ДИ; 38,3 — 76,9) соответственно (рис. 2). Безрецидивная 1-, 2- и 3-летняя выживаемость: 77,3% (95% ДИ; 56,7 — 90,2); 48,7% (95% ДИ; 32,3 — 70,1); 29,2 (95% ДИ; 18,7 — 43,2) соответственно.

Медиана выживаемости до прогрессирования составила 6,3 месяца (диапазон 0,8 — 25,2). У 2 пациентов (5%) зарегистрирован изолированный локальный рецидив (ИЛР) в сроки 9 мес. и 13 мес. В остальных случаях отмечалось: одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛР+ОП) — 17 больных (39%) и отдаленное прогрессирование — 24 больных (56%). Больные с изолированным

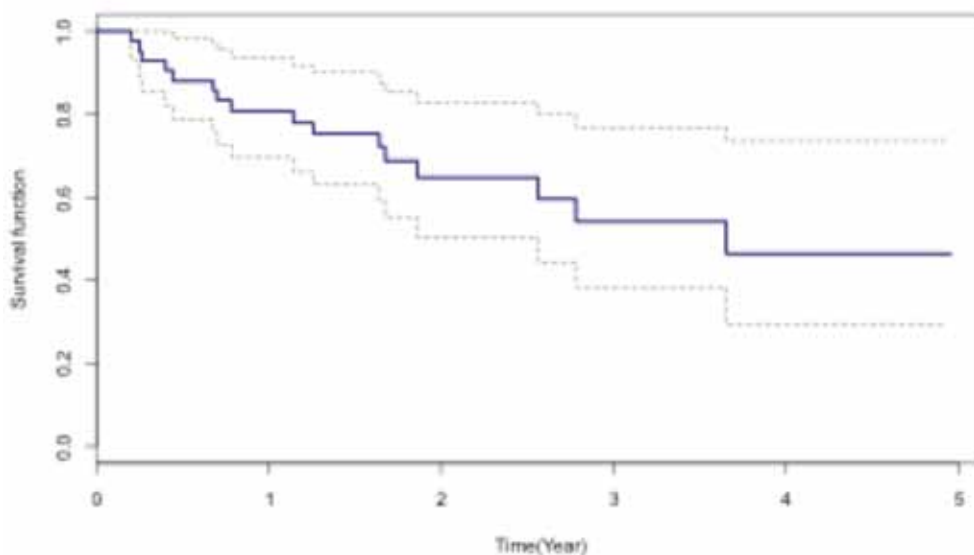


Рис. 2. Общая выживаемость 51 больного после ХЛТ в режиме СИБ- IMRT

локальным рецидивом имели самый плохой прогноз (никто из них не пережил 6 месяцев), тогда как при всех других видах прогрессирования (JР+ОП; ОП) 2-летняя выживаемость составила 57% на фоне системного или мультимодального лечения.

Гематологическая токсичность 3 степени наблюдалась у 5 (10%) пациентов, что явилось причиной перерывов в лучевой терапии на срок до 4 дней.

Явления лучевого эзофагита в процессе лечения наблюдались у всех пациентов. В 83% случаев клинические проявления купировались использованием противовоспалительных и обволакивающих средств и не ухудшали качество жизни, что было расценено как токсичность 1 и 2 степени. У 4 (7%) пациентов отмечен лучевой эзофагит 3 степени, что требовало назначения антибиотиков широкого спектра действия, спазмолитических, обезболивающих средств, противовоспалительной низкоинтенсивной лазеротерапии.

Легочная токсичность, оцененная в течение 1 года после лечения в подавляющем большинстве случаев не превышала 2 степени (44 больных-86%) и не требовала специального медикаментозного лечения. У 7 (14%) пациентов развилась клиническая картина острого лучевого пульмонита 3 степени с необходимостью назначения противовоспалительных средств. Клиническая картина пульмонита развивалась в среднем через 3 месяца после окончания облучения и проявлялась в виде усиления кашля, нарастания одышки, лихорадки. После проводимого лечения острого пульмонита 3 степени клинические проявления купировались в течение 25-30 дней от начала медикаментозной терапии. У одного больного клинические проявления пульмонита носили рецидивирующий характер, что явилось показанием к назначению длительной кортикостероидной терапии.

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения, выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров как возраст, пол, локализация опухоли, объемы облучения, уровень эскалации дозы и объективный ответ на лечение с показателями общей выживаемости. В изучаемой группе определена достоверная зависимость выживаемости от вида первичного прогрессирования ( $p = 0,005$ ), с худшим прогнозом при изолированном локальном рецидиве. Также отмечена тенденция к достоверному влиянию уровня  $SUV_{max}$  в опухоли на отдаленные результаты лечения ( $p = 0,057$ ).

**Таблица 2. Однофакторный анализ. Влияние параметров на результаты лечения (ОВ)**

Параметр	Число больных (прогресс)	Медиана	P-value
Пол — Женщины Мужчины	9 (7) 42 (36)		0,426
Возраст (лет)		60,3	0,683
Локализация — Периферическая Центральная	18 (16) 33 (27)		0,131
Гистотип — Аденокарцинома Плоскоклеточный	26 (20) 25 (23)		0,534
SUVmax		16,14	0,057
РТV «высокой дозы» (см <sup>3</sup> )		224	0,636
СОД — «высокая доза» (Гр)		60	0,079
РОД — «высокая доза» (Гр)		2,7	0,477
Эффект — Полный Частичный Стабилизация	6 (4) 28 (23) 17 (16)		0,066
Вид прогрессирования — Изолированный локальный рецидив Локальный рецидив+Отдаленное прогрессирование Отдаленное прогресси- рование	2 17 24		0,005*

\* Статистически достоверно (F-критерий Фишера)

## Обсуждение

Доклад В. Roswit, опубликованный в 1968 году и показавший, что лучевая терапия улучшила выживаемость больных раком легкого, по сравнению с отсутствием лечения, является первым выводом, доказательно демонстрирующим значение лучевой терапии в торакальной онкологии. В дальнейшем была показана эффективность одновременной химиолучевой терапии и определена оптимальная доза облучения, составившая 60Гр.

На сегодняшний день вопрос дозы в лучевой терапии рака легкого становится доминирующим в связи с технологическим развитием радиотерапевтической техники и подходов в облучении в последнее десятилетие. Одно из значимых итоговых исследований III фазы RTOG 0617, которому предшествовали убедительно успешные программы по эскалации дозы облучения II фазы, было направлено на улучшение локального контроля. Стандартное облучение в 60Гр сравнивалось с высокодозной лучевой терапией до 74Гр. Неожиданно время выживаемости (28,7 мес.) группы стандартной лучевой терапии превысило период выживаемости (19,5 мес.) высокодозной группы, а значимость такого варианта высокодозной химиолучевой терапии не подтвердилась [5]. Данное исследование продемонстрировало, что подходы в технологи-

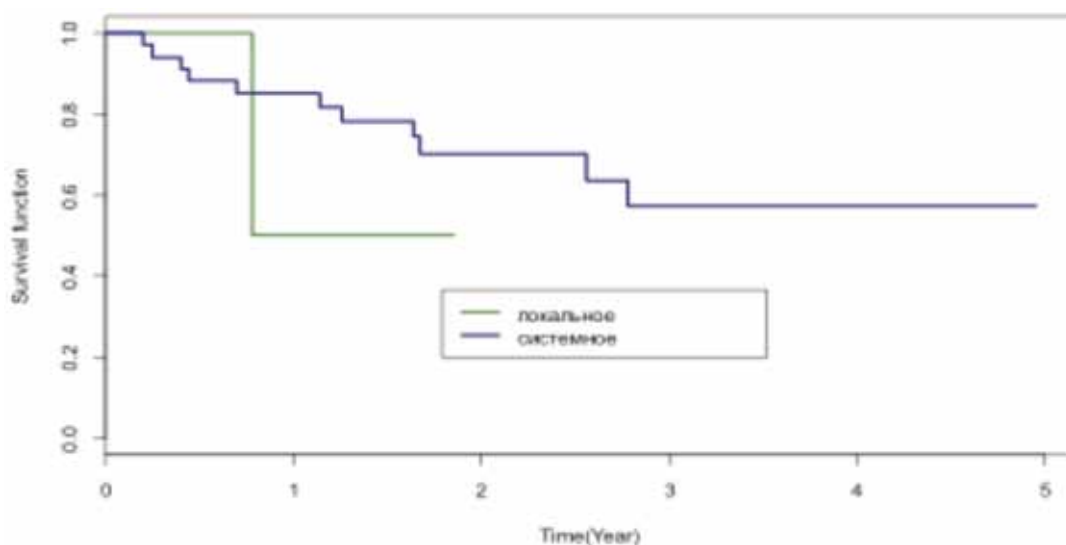


Рис. 3. Сравнение функции выживания для групп изолированного локального рецидива (локальное) и других видов прогрессирования (системное) (p-value=0.00001)

ях облучения, контроль качества лучевой терапии, лучевая токсичность (особенно кардио- и легочная токсичность) могут значимо влиять на результаты лечения и необходимо объединение технических усовершенствований и клинического опыта.

Зависимость «доза-ответ» является ведущим принципом радиологии, а локальный контроль опухоли после лучевой терапии отражает непосредственную эффективность метода и прямо коррелирует с выживаемостью, что неоднократно подтверждено в метаанализах [3, 8]. В наших наблюдениях только изолированный локальный рецидив имел достоверную значимость для прогноза и ассоциировался с худшим исходом, по сути, явившись неудачей локального лечения (рис. 3). При детальном клинико-дозиметрическом анализе нами отмечено возникновение ИЛР в зоне «низких доз», обусловленных ограничением на критические структуры (55 — 59Гр), что косвенно подтверждает гипотезу о биологической эффективности эскалации дозы при местно-распространенном НМРЛ.

Есть ли место для других стратегий эскалации дозы в пост-эпоху RTOG 0617? На сегодняшний день признано, что опухоль не является однородным набором раковых клеток, а состоит из субпопуляций с весьма различными биологическими свойствами, такими как гипоксические зоны с известной радиоустойчивостью и области с активной пролиферацией, когда стандартная гомогенная доза в 60Гр на опухолевое поражение не может считаться вполне адекватной поставленной задаче. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших стандартную химиолучевую терапию в исследовании RTOG 0617 получены гораздо лучшие результаты, чем

ожидалось на основании исторических данных с общей 2-летней выживаемостью 58% и медианой выживаемости 28,7 мес [5]. Авторы связывают это с использованием ПЭТ/КТ в процессе формирования плана лечения, что полностью согласуется с данными рандомизированного исследования «PET-START», демонстрирующим преимущество в выживаемости при планировании лучевой терапии по данным ПЭТ/КТ по сравнению с КТ [15]. Использование ПЭТ/КТ позволило реализовать принцип селективного облучения только пораженных групп лимфоузлов, что значимо уменьшает объемы мишени без отрицательного влияния на показатели локо-регионарного контроля [11].

Селективное облучение позволяет снизить уровень средней дозы на легкие и сердце, которая определена как основной предиктор лучевой токсичности в условиях эскалации дозы (для кардиальных осложнений: ОР — 1,07Гр, ДИ 95; 1,02 — 1,13Гр) [7], и безопасная эскалация дозы излучения в условиях снижения нагрузки на критические органы может быть ключом к улучшению терапии при НМРЛ.

Используя ПЭТ/КТ для планирования лучевой терапии, H.J. Aerts et al изучали локализацию локальных рецидивов и определили, что высоко метаболически активные области до начала лучевой терапии оставались стабильными во время и после лечения, что делает эти зоны мишенями для увеличения дозы [2]. В наших наблюдениях изолированных локальных рецидивов их локализация также совпадала с зонами максимальной гиперметаболической активности.

Moller et al. было выполнено клинико-техническое обоснование планирования облучения пациентов с НМРЛ, в котором они попытались

увеличить дозу на объем, определенный как 40% от SUVmax первичной опухоли [9]. Они достигли уровней дозы 82Гр конвенционального облучения, и у большинства пациентов она безопасно могла быть еще увеличена. Сопоставление этих данных с нашими наблюдениями показывает, что эскалация дозы на области гиперметаболической активности ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ возможна для большинства пациентов с местно-распространенным процессом, наблюдаемых в клинической практике.

Высокотехнологичная лучевая терапия с использованием симульгатного интегрированного буста (СИБ-IMRT) способна одновременно обеспечивать высокую дозу на опухоль с относительно низкой дозой для субклинического объема и удовлетворительной переносимостью. Результаты СИБ-IMRT в лечении НМРЛ еще предстоит оценить.

Дозиметрические исследования показали, что, по сравнению со стандартным планом лечения, использование СИБ-IMRT у пациентов с нерезектабельной стадией IIIa / IIIb НМРЛ позволило увеличить локальную дозу на опухоль на 14,7 Гр (медиана), в то время как не было никаких значимых дозных изменений на критические структуры [14]. В наших наблюдениях медианное увеличение дозы на зоны гиперметаболизма составило 12,1Гр при соблюдении стандартных дозовых ограничений на органы, которое не привело к возрастанию легочной лучевой токсичности по сравнению с нашими ретроспективными наблюдениями.

В настоящее время в клинической практике мало достоверных прогностических факторов, используемых для прогнозирования исходов лечения для отдельных пациентов, хотя многие клинические и гистопатологические характеристики, лабораторные маркеры, тестировались на их потенциальную прогностическую ценность. Несмотря на множество исследований по этой теме, до сих пор в качестве независимых прогностических факторов однозначно установлены только две характеристики: соматический статус и стадия заболевания, что подтверждено проектом Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) [4].

Данные исследований, включая мета-анализы, свидетельствуют о том, что высокое максимальное стандартизированное значение поглощения (SUVmax) первичной опухоли может быть фактором неблагоприятного прогноза. В анализе Paesmans M, отношение рисков для SUVmax составило 1.43 (95% ДИ; 1.22-1.66), что определило прогностическое значение уровня SUVmax для НМРЛ I-III стадии [10]. В наших наблюдениях параметром стремящемся к достоверности для прогноза общей выжива-

емости был уровень SUVmax в опухоли, что явилось обоснованием персонализированного подхода в лечении с эскалацией дозы облучения в зависимости от значений SUVmax. При дальнейшем анализе и на большем материале планируется изучить панель предикторных факторов и определить прогностическую роль уровня SUVmax для исходов лечения местно-распространенного НМРЛ.

### Заключение

Химиолучевая терапия, оставаясь стандартом лечения больных местно-распространенными формами НМРЛ демонстрирует улучшение результатов лечения только при использовании высокотехнологичных подходов в планировании и реализации облучения. Локальная эскалация дозы излучения на опухоль в условиях использования СИБ-IMRT демонстрирует высокие показатели локального контроля при умеренной токсичности. Персонализированные подходы в лучевой терапии связаны с поиском предикторных факторов эффективности и определяют уровень возможной эскалации дозы. Прогрессирование в виде изолированного локального рецидива достоверно неблагоприятно влияет на прогноз и может считаться неудачей локального лечения. При дальнейшем анализе целесообразно оценить роль SUVmax в опухоли до лечения как возможного предиктора результатов ХЛТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. — Москва, 2014. — 226 с.
2. Aerts H.J., van Baardwijk A.A., Petit S.F. et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18) fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. // *Radiother Oncol.* — 2009. — Vol. 91. — P. 386-392.
3. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — № 13. — P. 2181-2190.
4. Ball D., Mitchell A., Giroux D., Rami-Porta R. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. // *Thorac. Oncol.* — 2013. — Vol. 8. — № 3. — P. 315-321.
5. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study // *Lancet Oncol.* — 2015. — № 16. — P. 187-199.

6. Chen C.P. Implication of delayed initiation of radiotherapy accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer // *Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6. — № 11. — P. 1857-1864.
7. Dess R.T., Sun Y., Matuszak M.M. et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — Vol. 35. — № 13. — P. 1395-1402.
8. Machtay M., Bae K., Movsas B. et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 82. — № 1. — P. 425-434.
9. Moller D.S., Khalil A.A., Knap M.M. et al. A planning study of radiotherapy dose escalation of PET-active tumor volumes in non-small cell lung cancer patients // *Acta. Oncol.* — 2011. — № 50. — P. 883-888.
10. Paesmans M., Garcia C., Wong C.Y. et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data // *Eur. Respir. J.* — 2015. — Vol. 46. — № 6. — P. 1751-1761.
11. Peeters S.T., Dooms C., Van Baardwijk A. et al. Selective mediastinal node irradiation in non-small cell lung cancer in the IMRT/VMAT era: how to use E(B)US-NA information in addition to PET-CT for delineation? // *Radiother Oncol.* — 2016. — Vol. 120. — № 2. — P. 273-278.
12. Stewart L.A., Pignon J.P. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // *BMJ.* — 1995. — Vol. 311. — № 7010. — P. 899-909.
13. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* — 2015. — Vol. 65. — № 2. — P. 87-108.
14. Turner L.M., Howard J.A., Dehghanpour P. et al. Exploring the feasibility of dose escalation positron emission tomography-positive disease with intensity-modulated radiation therapy and the effects on normal tissue structures for thoracic malignancies // *Med. Dosim.* — 2011. — № 36. — P. 383-388.
15. Ung Y.C., Gu C., Cline K. et al. An Ontario Clinical Oncology (COG) Randomized Trial (PET START) of FDG PET/CT in Stage 3 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Impact of PET on Survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2011. — Vol. 81. — № 2. — P. 137.

Поступила в редакцию 24.07.2018 г.

*T.N. Borisova, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, A.A. Fedorova, K.K. Laktionov, V.V. Breder, N.A. Meshcheryakova, S.B. Alieva, S.M. Ivanov, E.V. Reutova, M.S. Ardzinba, D.T. Marinov, O.P. Trofimova, B.B. Glebovskaya, N.V. Marinichenko*

### **High-tech radiation therapy with local dose escalation in chemo-radiation treatment of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Predictors of effectiveness**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Relevance: Chemo-radiotherapy of patients with locally advanced forms of NSCLC is the standard of treatment and, with all modern approaches to planning and implementing radiotherapy applied, a median survival of more than 28 months can be achieved. Ways to increase the effectiveness of treatment are now associated with local escalation of radiation dose to the tumor and implementation of the personalized approach concept in chemo-radiotherapy.

Materials and methods: Since 2013 chemo-radiotherapy has been performed for 51 patients with lung cancer of inoperable III stage: IIIA stage-15; IIIB — 36 patients. The treatment was carried out using high-tech radiotherapy (simultaneous integrated boost — SIB-IMRT) and dose escalation up to the zones of hypermetabolism from PET / CT to BED10 = 70-74 Gy for 22-25 fractions. The fractionation regimen for SIB-IMRT was determined by dosimetry: the average dose for lungs was MDL <20 Gy and V20≤30%. Concurrent chemotherapy (carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg / m<sup>2</sup>) was conducted with a consolidation course after the end of CLT.

Results: With a median follow-up of 42 months 1-, 2-, and 3-year local control rates were 94%, 76%, and 61%, respectively. The maximum registered effect after chemo-radiotherapy in 6 (12%) patients

was complete regression of the tumor and, in the remaining cases, partial regression (29-57%) and stabilization (16-31%). Overall 1-, 2- and 3-year survival in the group of patients who received CRT was 80.8% (95% CI, 69.7 — 93.7); 64.6% (95% CI, 50.4 — 82.9); 54.2% (95% CI, 38.3 — 76.9), respectively. Recurrence-free 1-, 2- and 3-year survival: 77.3% (95% CI, 56.7 — 90.2); 48.7% (95% CI, 32.3 — 70.1); 29.2 (95% CI, 18.7 — 43.2), respectively. In 2 patients (5%), isolated local relapse (LI) was noted at the time of 9 months and 13 months. In the remaining cases there were a simultaneous combination of all types of progression — 17 patients (39%) and distant progression (24 patients (56%)). The third degree pulmonary toxicity was noted in 7 (14%). third degree radial esophagitis was observed in 4 (7%) patients. Single-factor analysis revealed the significant effect on the prognosis of an isolated local recurrence and a near-certain effect on the outcome of treatment of the level of SUVmax in the tumor.

Conclusion: With modern high-tech approaches to the planning and implementation of radiotherapy a personalized local escalation of the irradiation dose is possible, taking into account the predictor effect of SUVmax in the tumor.

Key words: lung cancer, chemo-radiotherapy, dose escalation, simultaneous integrated boost, toxicity, predictor factors