

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

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

**Лучевая терапия в лечении
местнораспространенного немелкоклеточного
рака легкого**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2023

УДК:616.24-006.6-08:615.849.19(07)

ББК:54.12я7

Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Беляев А.М., Мельник Ю.С., Арсеньев Е.А., Нефедов А.О., Тарков С.А., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Рогачев М.В. Лучевая терапия в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 220 с.

ISBN 978-5-6048250-3-7

Рецензент: Правосудов И. В., д. м. н., профессор отдела учебно-методической работы отделения аспирантуры и ординатуры федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Учебное пособие посвящено основным проблемам использования, эффективности и безопасности лучевой терапии, как самостоятельного метода, так и в сочетании с хирургическим и системным лечением, при местнораспространенном немелкоклеточном раке лёгкого. Показано, что решение задачи улучшения результатов лучевой терапии лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования.

Учебное пособие предназначено для врачей-радиотерапевтов, врачей-радиологов, врачей-онкологов, врачей торакальных хирургов, врачей-пульмонологов, врачей-эндоскопистов, медицинских физиков, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено

в качестве учебного пособия

Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

протокол № 9 от 31 октября 2023 г.

ISBN 978-5-6048250-3-7

©Арсеньев А. И. Коллектив авторов, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	12
Глава 1. Этапы развития радиационной онкологии и технологий облучения	15
1.1. Исторические аспекты фракционирования	16
1.2. Технологические этапы становления лучевой терапии	17
Глава 2. Некоторые вопросы радиобиологии лучевой терапии	19
Глава 3. Общие вопросы лучевой терапии при раке легкого (доза, время, фракционирование) и их клиническое обоснование	27
3.1. Концепция дозирования	28
3.2. Некоторые вопросы фракционирования	31
3.3. Гиперфракционированная лучевая терапия	32
3.4. Гипофракционированная лучевая терапия	34
3.5. Сроки лечения и использование расщепленных (сплит) курсов облучения	45
Глава 4. Индивидуализированная и адаптивная лучевая терапия	50
4.1. Изотоксическая лучевая терапия	50
4.2. Адаптивная лучевая терапия	53
4.3. Мониторинг внутригрудных анатомических изменений	54
4.4. Результаты адаптивной лучевой терапии	58
Глава 5. Технология и планирование лучевой терапии	61
5.1. Планирование	61
5.2. Топометрическая подготовка	62
5.2.1. Топометрическая подготовка при конвенциональной/ конформной лучевой терапии	62
5.2.2. Топометрическая подготовка при стереотаксической лучевой терапии	65
5.3. Теоретическое обоснование некоторых аспектов планирования	66
5.4. Объем облучения регионарных лимфатических коллекторов	68
Глава 6. Стандарты лучевой терапии, показания и противопоказания к назначению лучевой терапии	70
6.1. Современные стандарты назначения лучевой терапии	70
6.2. Показания к лучевой терапии при ранних формах рака лёгкого	73
6.3. Показания к лучевой терапии при местнораспространенном НМРЛ	74
6.4. Показания к лучевой терапии при метастатическом НМРЛ	76
6.5. Абсолютные и относительные противопоказания к проведению лучевой терапии при немелкоклеточном раке лёгкого	77
6.6. Показания к проведению внутрипросветной брахитерапии при раке легкого	79
6.7. Примеры лучевых планов	79
Глава 7. Роль лучевой терапии в самостоятельном и комбинированном лечении местнораспространенного НМРЛ	81
7.1. Послеоперационная (адьювантная, post-operative radiotherapy – PORT) в лечении местнораспространенного НМРЛ	81

7.2. Неоадьювантная ЛТ/ХЛТ при местнораспространенном НМРЛ	86
7.3. Эффективность сочетания хирургического лечения и ЛТ/ХЛТ при местнораспространенном НМРЛ	87
7.4. Самостоятельная лучевая и химиолучевая терапия в лечении НМРЛ	92
7.5. Роль дополнительного стереотаксического облучения первичной опухоли («boost») при НМРЛ	97
7.6. Лучевая терапия при олигометастатическом НМРЛ	98
7.7. Протонная лучевая терапия в лечении НМРЛ	100
Глава 8. Эффективность сочетания лучевой терапии с иммунотерапией и таргетным лечением	103
8.1. Общие вопросы радиоиммунотерапии	103
8.2. Результаты радиоиммунотерапии	108
8.3. Основные направления исследований сочетания иммунотерапии и облучения	112
8.4. Нерешенные вопросы комбинации лучевой терапии и иммунотерапии при НМРЛ	116
8.5. Возможность сочетания ЛТ/ХЛТ с таргетным лечением	117
Глава 9. Лучевая терапия при опухолевых стенозах дыхательных путей	120
9.1. Обтурационные стенозы дыхательных путей	120
9.2. Компрессионные стенозы дыхательных путей	124
Глава 10. Место брахитерапии в лечении НМРЛ	127
10.1. Общие вопросы проведения брахитерапии	127
10.2. Интраоперационная брахитерапия	130
10.3. Внутритканевая брахитерапия	132
10.4. Высокодозная внутрипросветная эндобронхиальная брахитерапия	133
10.5. Клиническое обоснование эффективности использования внутрипросветной брахитерапии при опухолевом поражении бронхов и/или трахеи	135
Глава 11. Токсичность, лучевые реакции, осложнения и их лечение	147
11.1. Особенности течения и ведения некоторых лучевых осложнений	149
11.1.1. Легочная токсичность, лучевой пульмонит и пневмофиброз	149
11.1.2. Бронхиальные стенозы и свищи, эзофагиты	153
11.1.3. Радиационно-индуцированные кардиологические осложнения	154
11.1.4. Легочные кровотечения	157
11.2. Лучевая терапия при срединных (парамедиастинальных) опухолях	160
11.3. Лучевая терапия при интерстициальных заболеваниях лёгких	161
11.4. Индивидуальный подход при выборе алгоритмов лучевой терапии при МРНМРЛ	162
Заключение	165
Выводы	180
Контрольные вопросы	185
Тестовые задания	187
Список литературы	193

Список сокращений

БРВ	– безрецидивная выживаемость
БСВ	– бессобытийная выживаемость
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Гр-Су	– Грей
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ДН	– дыхательная недостаточность
ЗН	– злокачественные новообразования
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЗЛ	– интерстициальные заболевания легких
ИКТ	– ингибиторы контрольных точек
ИТ	– иммунотерапия
ИХЛТ	– иммунохимиолучевая терапия
Кв	– киловольтные
КЖ	– качество жизни
КЛКТ	– конусно-лучевая КТ / КТ в коническом пучке ускорителя
(СВСТ	– con-beam CT)
КТ (СТ)	– компьютерная томография (Computed Tomography)
ЛК	– локальный контроль
ЛКМ	– линейно-квадратичная модель
ЛТ	– лучевая терапия
ЛУ	– линейный ускоритель (linear accelerators – Linac)
ЛЭ	– лобэктомия
МБП	– медиана без прогрессирования
МВ	– медиана выживаемости
МН	– медиана наблюдения
МРНМРЛ	– местнораспространенный немелкоклеточный рак лёгкого
НАХЛТ	– неoadъювантная химиолучевая терапия
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
НМРЛ	– немелкоклеточный рак лёгкого
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ	– нежелательные явления
ОВ	– общая выживаемость
ПЭ	– пневмонэктомия
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РКИ	– рандомизированные клинические исследования
ОВ	– общая выживаемость
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная томография
РБС	– ригидная бронхоскопия
РИТ	– радиоиммунотерапия
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
РЛ	– рак легкого

РОД	– разовая очаговая доза
РФП	– радиофармацевтический препарат
СОД	– суммарная очаговая доза
СТЛТ	– стереотаксическая лучевая терапия
ТТ	– таргетная терапия
ФБС	– фибробронхоскопия
ФДГ	– 18-ФДГ – 8-фтордезоксиглюкоза
ХТ	– химиотерапия
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ЧОО	– частота объективного ответа (ORR – objective response rate)
ЭТБО	– эндотрахеобронхиальные операции
ACROP	– Advisory Committee for Radiation Oncology Practice (Консультативный комитет по практике радиационной онкологии)
ACR	– American College of Radiology (Американская коллегия радиологии)
ACR	– Abscopal Disease Control (уровень абскопального контроля заболевания)
ADL	– Activities of Daily Living (повседневная активность)
AIS	– adenocarcinoma in situ (аденокарцинома in situ)
ARR	– Abscopal Response Rate (out-of-field) [частота абскопального (вне поля облучения) объективного ответа]
ASTRO	– American Society of Radiation Oncology (Американское общество радиационной онкологии)
BED	– Biologically Effective Dose (биологически эффективная доза)
BED Gy _{2/2}	– 2Gy Equivalent Dose (доза, эквивалентная 2 Гр)
BED ₁₀	– биологически эквивалентная доза при $\alpha / \beta = 10$
БД	– twice daily – bis in die (лат.) (2 раза в день)
ВМІ	– body-mass index (индекс массы тела)
САD	– Coronary artery disease (ишемическая болезнь сердца)
СВС	– complete blood cell count (общий анализ крови)
СВСТ	– con-beam – СТ (КТ в коническом пучке ускорителя)
СГЕ	– cobalt gray equivalent (эквивалент кобальтово-серого)
СНАRT	– continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (непрерывная гиперфракционированная ускоренная ЛТ)
СНАRTWEL	– continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less (непрерывная гиперфракционированная ускоренная ЛТ с пропуском выходных дней)
СНF	– congestive heart failure (застойная сердечная недостаточность)
СМР	– comprehensive metabolic panel (комплексная метаболическая панель)
СRT	– ChemoRT (ХЛТ – химиолучевая терапия)
СОPD	– Chronic obstructive pulmonary disease (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ)
СRC	– colorectal cancer (колоректальный рак)
СRT	– Conventional External Beam Radiation Therapy

[конвенциональная (обычная) лучевая терапия]	
CR	– complete response (полный ответ)
CSF	– cerebral spinal fluids (спинномозговая жидкость)
CSS	– cancer-specific survival (опухоль-специфическая выживаемость)
CT	– computed tomography (КТ – компьютерная томография)
CTV	– Clinical Target Volume (клинический объем цели)
DAMP	– damage-associated molecular pattern (молекулярные фрагменты, ассоциированные с клеточным повреждением)
DCR	– disease control rate [показатель (уровень) контроля заболевания]
DIBH	– deep-inspiration breath-hold (задержка дыхания на глубоком вдохе)
DLCO	– Diffusing Capacity of the lung for carbon monoxide (CO, оценка диффузионной способности легких по оксиду углерода)
DLT	– dose-limiting toxicity (дозолимитирующая токсичность)
DMFS	– distant metastasis—free survival (выживаемость без отдаленных метастазов)
6DOF	– 6 Degrees of Freedom (6 степеней свободы)
DoR	– duration of response (длительность объективного ответа)
DSS	– Disease-specific survival (выживаемость, зависящая от конкретного заболевания)
DVH	– Dose-volume Histogram (гистограмма доза-объем)
EBRT	– External beam radiation therapy (дистанционная лучевая терапия – ДЛТ)
EBUS/EUS	– TBNA – endobronchial / endoesophageal ultrasound-guided transbronchial / transesophageal needle aspirate (внутрибронхиальная / внутрипищеводная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией)
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group (Объединённая восточная онкологическая группа)
ENI	– Elective nodal irradiation [элективное (выборочное) облучение лимфатических узлов]
EQD ₂	– эквивалентная доза для лечения 2 Гр / фракция
EORTC	– European Organization for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация по исследованию и лечению рака)
ESCC	– Epidural spinal cord compression (шкала оценки эпидуральной компрессии спинного мозга опухолевым процессом)
ESMO	– European Society for Medical Oncology (Европейская организация по исследованию и лечению рака)
ESTRO	– European Society for Therapeutic Radiology & Oncology (Европейское общество терапевтической радиологии и онкологии)
ESTS	– European Society of Thoracic Surgeons (Европейское общество торакальных хирургов)
F	– фракция
FCRT	– fractionated conformal radiotherapy (фракционированная

конформная лучевая терапия)	
FDA	– Food and Drug Administration (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
FDG	– ¹⁸ F-FDG (¹⁸ F-FDG) – ¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose (18-ФДГ – 8-фтордезоксиглюкоза)
FEV1	– Forced Expiratory Volume (ОФВ1 – объем форсированного выдоха)
FFF	– flattening filter-free (использование пучков без выравнивающих фильтров)
FVC	– Forced Vital Capacity (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких)
fx(s)	– Fraction(s) (фракции)
GGO	– Ground-glass opacification / opacity (картина «матового стекла»)
GTV	– Gross tumor volume (общий объем всех макроскопических опухолевых тканей)
GTV-n	– Gross tumor volume of regional lymph node (общий объем регионарных лимфоузлов)
GTV-t	– Gross tumor volume of the primary tumor (общий объем первичной опухоли)
Gy	– Гр – Грей
HDR	– High Dose Rate Brachytherapy (брахитерапия с высокой мощностью дозы)
H&P	– History and physical examination (история болезни и физикальный осмотр)
HU	– Hounsfield units (единица Хаунсфильда)
HR	– hazard ratio (отношение рисков)
IASLC	– International Association for the Study of Lung Cancer (международная ассоциация по изучению рака легких)
ICD	– immunogenic cell death (иммуногенная гибель клеток)
ICRU	– International Commission of Radiation Units and Measurements (Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям)
IDL	– Isodose line (изодозная линия по границе PTV)
IFI	– involved field irradiation [облучение только пораженных (вовлеченных) внутригрудных лимфатических узлов]
IGRT	– image guided radiation therapy (лучевая терапия с наведением изображения)
ILD	– Interstitial lung disease – ИЗЛ (интерстициальные заболевания легких)
IMRT	– intensity modulated radiation therapy (модулированная лучевая терапия)
INDAR	– individualized, accelerated, isotoxic dose escalation (индивидуализированное ускоренное изотоксическое повышение дозы)
IPF	– idiopathic pulmonary fibrosis (ИЛФ – идиопатический легочный фиброз)

IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer (Международная ассоциация по изучению рака легкого)

ISRC – International Spine Radiosurgery Consortium (Международный консорциум по радиохирургии позвоночника)

ITAC – intrathoracic anatomical changes (внутригрудные анатомические изменения)

ITV – Internal tumour volume (внутренний объем опухоли)

KPS – Karnofsky Performance score (шкала функциональной активности Карновского)

LA NSCLC – locally advanced Non-small-cell lung cancer (местнораспространённый немелкоклеточный рак легкого)

LC – local control (локальный контроль)

LDR – Low Dose Rate Brachytherapy (брахитерапия с низкой мощностью дозы)

LENT – Late Effects Normal Tissue Task Force (система оценки поздних эффектов нормальных тканей)

LF – local failure (местное прогрессирование)

LFTs – liver function tests (функциональные тесты печени)

LINAC – Linear Accelerator (линейный ускоритель)

LN – lymph nodes (лимфатические узлы)

LPFS – local progression-free survival (выживаемость без локального прогрессирования)

LQ-Model – linear-quadratic model (линейно-квадратичная модель)

LR – local recurrence (местный рецидив)

LRR – Locoregional recurrence (локорегионарный рецидив)

MESCC – Malignant Epidural Spinal Cord Compression (опухолевая эпидуральная компрессия спинного мозга)

MIP – Maximum Intensity Projection (максимальное смещение мишени в дыхательном цикле)

MLC – multileaf collimator (многолепестковый коллиматор)

Mo – Month (месяц)

MTD – maximum tolerated dose (максимально переносимая доза)

MTP – Mean target position (среднее положение цели)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (национальная сеть по борьбе с раком)

NCDB – National Cancer Database (национальная база данных по раку США)

NCI – National Cancer Institute (Национальный институт рака)

NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Национальный институт здравоохранения и передового опыта (Великобритания)]

NRG Oncology – первые буквы трех родительских групп – the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и Gynecologic Oncology Group (GOG)

NSCLC – Non-small-cell lung carcinoma (НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого)

OARs	– organs at risk (органы риска)
OMED	– oral morphine equivalent dose (пероральная эквивалентная доза морфина)
ORR	– objective response rate (частота объективного ответа)
OS	– overall survival (ОВ – общая выживаемость)
PET-CT	– Positron emission tomography–computed tomography (ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской КТ)
PD	– progressive disease (прогрессирование заболевания)
PFS	– Progression Free Survival (безрецидивная выживаемость)
PFP	– Progression-free probabilities (вероятность отсутствия рецидива)
PFTs	– Pulmonary function tests (тест на легочную функцию)
Pmax	– Point Max dose (максимальная доза в точке)
PORT	– Post-operative radiotherapy (послеоперационная лучевая терапия)
PRV	– Planning Organ-at-Risk Volume (планируемый объем на органы риска)
PR	– partial response (частичный ответ)
PS	– performance status [функциональный статус (работоспособности)]
PTV	– Planning Target Volume (планируемый объем на цель)
OAR	– organ at risk (органы риска)
ORR	– object response rate (частота объектного ответа)
OS	– overall survival (общая выживаемость)
QALY	– quality-adjusted life-years (продолжительность жизни с учетом ее качества)
QD	– once daily – quaque die (лат) (один раз в день)
QID	– 4 times a day – quater in die (лат) (4 раза в день)
QUANTEC	– quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (количественный анализ нормальных тканевых эффектов в клинике)
RCC	– Renal Cell Carcinoma (почечно-клеточный рак)
RCT	– randomised controlled trials (РКИ – рандомизированные клинические исследования)
RECIST	– Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа при солидных опухолях)
RFA	– Radiofrequency ablation – РЧА (радиочастотная абляция)
RIPF	– Radiation-induced pulmonary fibrosis [радиационно-индуцированный (постлучевой) пневмофиброз]
RR	– response rate (частота непосредственных ответов)
RT	– radiotherapy (ЛТ – лучевая терапия)
RTOG	– Radiation Therapy Oncology Group (онкологическая группа по радиационной терапии)
SABR	– Stereotactic ablative radiotherapy (стереотаксическая аблятивная лучевая терапия)
SBRT	– stereotactic body radiation therapy [стереотаксическая лучевая

терапия (экстракраниальная)]	
SD	– stable disease (стабилизация заболевания)
SER	– Start any treatment before the End of Radiotherapy (время от старта любого лечения до окончания лучевой терапии)
SF	– surviving fraction (фракция выживших клеток)
SIB	– simultaneous integrated boost (одновременное интегрированное дополнительное облучение опухоли)
SINS	– Spinal Instability Neoplastic Score (нестабильность позвоночника)
SRS	– stereotactic radiosurgery (стереотаксическая радиохирургия)
STAPLE	– Simultaneous Truth and Performance Level Estimation (алгоритм одновременной оценки правдоподобия и уровня производительности)
SUV	– Standardized Uptake Value (стандартизированный уровень захвата)
TID	– three times daily – ter in die (лат) (3 раза в день)
TIL	– tumor-infiltrating lymphocytes (лимфоциты, инфильтрирующие опухоль)
TME	– tumor microenvironment (микроокружении опухоли)
TRT	– thoracic radiation therapy (лучевая терапия органов грудной полости)
TTDM	– time to death or distant metastasis (время до появления отдаленных метастазов)
UCSF	– University of California, San Francisco (Калифорнийский университет, Сан-Франциско)
VAS	– visual analog scale pain (визуально-аналоговая шкала измерения боли)
VCF	– Vertebral Compression Fracture (компрессионный перелом позвоночника)
VMAT	– volumetric modulated arc therapy (дуговая терапия с объемной модуляцией, или ЛТ, модулированная по объёму)

Введение

По данным ВОЗ злокачественные новообразования (ЗН), и, в частности, рак являются одной из ведущих причин смерти в мире. В 2021 г. от них погибли 10 млн. человек – каждый шестой от всех умерших. Наиболее распространенными видами ЗН являются рак молочной железы, легких, толстой и прямой кишки и предстательной железы. Примерно одна треть случаев смерти от рака вызвана употреблением табака, алкоголя, высоким индексом массы тела, низким уровнем потребления фруктов и овощей, а также отсутствием физической активности. Около 30% случаев рака обусловлено инфекциями, прежде всего вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусными гепатитами. В общей структуре онкологической заболеваемости в мире в 2022 г. лидирует рак молочной железы – 2,26 млн., а на втором месте находится рак лёгких (РЛ) – 2,21 млн. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в структуре смертности РЛ находится на 1 месте (1,8 млн. случаев смерти), с существенным отрывом от следующей позиции – рака толстой и прямой кишки (916000 случаев смерти) [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>].

В России в 2022 г. впервые выявлено 556036 случаев злокачественных новообразований (256069 у мужчин и 299967 у женщин) – на 13,2% меньше в сравнении с 2021 г. Ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости оказались молочная железа (11,8%), кожа (кроме меланомы) (10,9%), трахея, бронхи, легкие (9,8%), ободочная кишка (7,2%), предстательная железа (6,9%), желудок (5,8%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (5,1%), лимфатическая и кроветворная ткань (5,0%), тело матки (4,3%), почка (3,8%), поджелудочная железа (3,4%), шейка матки (2,8%), мочевого пузыря (2,8%), яичник (2,4%).

В структуре заболеваемости ЗН у мужчин в России лидируют опухоли трахеи, бронхов, легкого (16,5%), предстательной железы (14,9%), кожи (кроме меланомы – 9,0%), желудка (7,3%), ободочной кишки (6,9%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (5,7%), лимфатической и кроветворной ткани (5,3%), почки (4,7%), мочевого пузыря (4,6%), поджелудочной железы (3,6%), пищевода (2,4%). У женщин наиболее частое ЗН – рак молочной железы (21,7%), за ним следуют ЗН кожи (кроме меланомы) (12,5%), тела матки (8,0%), ободочной кишки (7,4%), шейки матки (5,2%), лимфатической и кроветворной ткани (4,7%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (4,6%), желудка (4,4%), яичника (4,4%), трахеи, бронхов, легкого (4,0%) [9]. Таким образом, если исключить немеланомные ЗН кожи, в Российской Федерации РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (9,8%) и на первом (16,5%) среди злокачественных опухолей у мужчин.

Рак легкого (РЛ – синонимы: рак бронха, бронхогенный рак, бронхогенная карцинома) – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол.

Количество заболевших им в 2022 г. в России составило 54375 тысяч человек (42303 мужчин и 12072 женщин). Известно, что рано или поздно умирают от РЛ 90-96% заболевших, а свыше 50% из них уже в год постановки диагноза. Несмотря на стремительное развитие диагностических и лечебных технологий 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за последние полвека не меняется, не превышая 15-20%. На I стадию приходится 10% больных, на II – 20%, на III – 30% и на IV – 40%. При этом известно, что эффективность лечения находится в прямой зависимости от распространённости опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий. Так, если для I стадии 5-летняя выживаемость может достигать 70-80%, то для IV не превышает 5%. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остаётся нерешённой проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея симптоматические местнораспространённые, либо генерализованные формы опухоли. Риск возникновения РЛ у курильщиков в 24 раза, а у бывших курильщиков в 6 раз выше, чем у никогда не куривших людей. В последующем у 4-10% больных может возникать метакронный первичный РЛ [8]. Сходные данные демонстрируют и другие развитые страны. Так, в США РЛ является вторым по распространённости – примерно 228000 новых случаев и 143000 смертей в год. Более половины пациентов умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а общая 5-летняя выживаемость пациентов с метастатическим НМРЛ составляет всего 5,2%.

По клинико-анатомической форме рак легкого может быть центральным и периферическим, иногда дополнительно выделяют медиастинальную и диссеминированную формы, но это обычно частные случаи периферических новообразований. Центральный рак чаще возникает в крупных бронхах (главных, долевого, сегментарных и субсегментарных), доступных обзору при бронхоскопии и встречается в среднем в 70-75%, а на периферический рак, расположенный в средней и плевральной зонах легкого, приходится 25-30% случаев. В последние годы отмечается увеличение доли периферического рака лёгкого. Соотношение мужчин и женщин при раке лёгкого в целом 8:1 – 10:1, при центральном раке – 11-12:1; а при периферическом – 6-7:1.

Восемьдесят процентов всех случаев составляет немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). На мелкоклеточный рак приходится 15-20% и, исходя из ряда биологических особенностей течения и особых подходов к лечебной тактике, он выделяется в отдельную группу.

Два основных морфологических варианта НМРЛ – это плоскоклеточный рак из эпителиальных клеток и аденокарциномы из железистой ткани, на которые приходится по 30-45%. Причем их доли меняются в зависимости от континента, региона, экологии, уровня социально-экономического развития, образования, профессиональных вредностей и распространения вредных привычек, иногда прослеживаются расовые различия.

Плоскоклеточный рак напрямую ассоциирован с курением и неблагоприятными экологическими и профессиональными факторами. Центральные формы РЛ, исходя из их патогенеза, обычно представлены плоскоклеточными морфологическими вариантами. В то же время аденокарциномы чаще верифицируются из периферических опухолей. Снижение уровня табакокурения,

улучшение экологии и охрана труда в развитых странах приводят к постепенному снижению заболеваемости РЛ и перераспределению морфологических форм в пользу аденокарцином и, соответственно, увеличению доли периферических опухолей.

К другим вариантам НМРЛ относятся крупноклеточный рак – 9-10%, железисто-плоскоклеточный (диморфный) рак – 1,5%, карциноидные опухоли – 1,0%, рак бронхиальных желёз (мукоэпидермоидный и аденокистозный) – 0,05-0,1% и другие.

Проблема РЛ перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено как уровнем заболеваемости, так и неудовлетворительными отдалёнными результатами лечения. Радикальное хирургическое вмешательство остается основным методом лечения раннего РЛ. 5-летняя выживаемость после лобэктомии (ЛЭ) с лимфодиссекцией по онкологическим принципам, считающейся стандартом при операциях по поводу I-II стадий НМРЛ, достигает 60-70%. По данным многих исследований последних лет сублобарные резекции также позволяют добиться сопоставимых результатов. До 30-35% больных с НМРЛ составляет контингент с местнораспространенными формами (locally advanced non-small-cell lung cancer – LA NSCLC), в частности с IIIA-B/N1-2-3 стадиями опухолевого процесса [8].

Известно, что у значительной части больных (≈15%), клинически определенных как cT1-2N0M0, по данным послеоперационного рестадирования выявляются метастатически пораженные регионарные лимфатические узлы (lymph nodes – LN+), соответственно, существует риск недооценки истинной степени распространения при использовании нехирургических методов лечения. Однако этот недостаток отчасти может быть устранен использованием методов молекулярной визуализации – позитронно-эмиссионной (ПЭТ), либо однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и современными малоинвазивными эндоскопическими технологиями – эндобронхиальной ультрасонографией (ЭБУС) с чресbronхиальной / трахеальной биопсией, чреспиллорной ультрасонографией (ЭУС), видеоторакоскопией и медиастиноскопией.

Сложность интерпретации результатов лечения, в том числе для адекватного проведения химиотерапии (ХТ) / лучевой терапии (ЛТ) / химиолучевой терапии (ХЛТ) / иммунотерапии (ИТ) / радиоиммунотерапии (РИТ), химиоиммунолучевой терапии (ХИЛТ) в адьювантном, неоадьювантном (индукционном), либо самостоятельном вариантах во многом обусловлена гетерогенностью группы больных с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (МР НМРЛ): 1) поражение ипсилатеральных лимфоузлов средостения может быть установлено после радикального хирургического вмешательства (статус pN2); 2) поражение лимфоузлов (cN2) установлено клинически при использовании эмиссионных методик – ПЭТ, либо ОФЭКТ – опухоль потенциально резектабельна и 3) отдельную группу составляют неоперабельные пациенты с множественным метастатическим поражением лимфатических узлов (конгломераты и «bulky») по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ).

Глава 1.

Этапы развития радиационной онкологии и технологий облучения

Исторически, уже в следующем году после открытия X-лучей в 1895 году В.К. Рентгеном (W.C. Röntgen), начаты попытки их использования в онкологии. В 1896 году французский физик А. Беккерель (H. Becquerel) выявил аналогичные излучения от природных веществ – соединений элемента урана (U – Uranium) – которые не требовали внешнего источника энергии. Еще год спустя Пьер и Мария Кюри (Pierre and Marie Curie) идентифицировали некоторые элементы, ответственные за явление радиоактивности, включая радий (Ra – Radium), торий (Th – Thorium) и полоний (Po – Polonium). Среди основных эволюционных вех радиотерапии следует выделить следующие:

✓ 1895 г. Открытие рентгеновских лучей Вильгельмом Конрадом Рентгеном (Wilhelm Conrad Roentgen, Германия).

✓ 1895 г. Использование рентгеновских лучей при лечении рака молочной железы Эмилом Граббе (Emil Grubbe, США).

✓ 1896 г. Применение рентгеновских лучей при лечении рака носоглотки и для облегчения боли Фойгтом Й. Эцтлихером Верейн (Voigt J. Ärztlicher Verein, Германия).

✓ 1896 г. Открытие естественной радиоактивности Анри Беккерелем (Henri Becquerel, Франция).

✓ 1896 г. Использование рентгеновских лучей при лечении рака желудка Франсуа Виктором Деспеньем (François Victor Despeignes, Франция).

✓ 1896 г. Применение рентгеновских лучей при лечении рака кожи Леопольдом Фрейндом (Léopold Freund, Австрия).

✓ 1897 г. Открытие электронов Джозефом Джоном Томпсоном (Joseph John Thomson, Великобритания).

✓ 1898 г. Открытие радия Пьером и Марией Кюри (Pierre and Marie Curie, Франция).

✓ 1899 г. Определение альфа-частицы Эрнестом Резерфордом (Ernest Rutherford, Великобритания).

✓ 1901 г. Первое применение радия в брахитерапии рака кожи Анри Данлосом (Henri Danlos, Франция)

✓ 1903 г. Первые публикации, показывающие эффективность лучевой терапии при лимфоме — Уильям Аллен Пьюзи и Николас Сенн (William Allen Pusey и Nicolas Senn, США).

✓ 1905 г. Открытие чувствительности семиномы к радиации – Антуан Беклер (Antoine Béclère, Франция).

✓ 1905 г. Открытие фотоэлектрического эффекта Альбертом Эйнштейном (Albert Einstein, Германия).

✓ 1906 г. Открытие характеристических рентгеновских лучей – Чарлз Гловер Баркла (Charles Glover Barkla, Великобритания).

✓ 1922 г. Демонстрация эффекта Комптона Артуром Холли Комптоном (Arthur Holly Compton, США).

✓ 1931 г. Первый циклотрон – Эрнест О. Лоуренс (Ernest O. Lawrence, США).

- ✓ 1932 г. Открытие нейтронов – Джеймс Чедвик (James Chadwick, Великобритания).
- ✓ 1934 г. Открытие искусственных радиоэлементов Ирен и Фредерик Жолио-Кюри, (Irene and Frederic Joliot-Curie, Франция).
- ✓ 1934 г. 23% случаев излечения от рака органов головы и шеи при использовании ЛТ, описанные Анри Кутар (Henri Coutard, Франция).
- ✓ 1934 г. Смерть Марии Кюри из-за лучевой злокачественной анемии (миелодисплазии) (Marie Curie, Франция).
- ✓ 1940 г. Первый бетатрон – Дональд Уильям Керст (Donald William Kerst, США).
- ✓ 1951 г. Первый аппарат для ЛТ кобальтом-60 – Гарольд Э. Джонс (Harold E. Johns, Канада).
- ✓ 1952 г. Первый линейный ускоритель частиц (linear particle accelerator – linac) – Генри С. Каплан (Henry S. Kaplan, США).
- ✓ 1968 г. Применение гамма-ножа – Ларс Лекселл (Lars Leksell, Швеция).
- ✓ 1971 г. Первая компьютерная томография – Годфри Ньюболд Хаунсфилд (Godfrey Newbold Hounsfield, Великобритания).
- ✓ 1973 г. Первый аппарат магнитно-резонансной томографии – Пол К. Лаутербур, Питер Мэнсфилд (Paul C. Lauterbur, Peter Mansfield, США, Великобритания).
- ✓ 1990 г. Первое использование КТ в ЛТ (США).
- ✓ 1994 г. Первое лечение с использованием ЛТ с модулированной интенсивностью – IMRT (США).
- ✓ 1996 г. Одобрение FDA первого программного обеспечения IMRT.
- ✓ 2001 г. Одобрение FDA роботизированной радиохирургии.
- ✓ 2002 г. Разрешение FDA на спиральную томотерапию.
- ✓ 2003 г. Первое применение технологии лучевой терапии с визуализацией (наведением) изображения (IGRT) [38].

1.1. Исторические аспекты фракционирования

Первыми практикующими лучевыми терапевтами были хирурги, и в 1920-е годы преобладающей стратегией было рассматривать ЛТ тождественной хирургическому вмешательству, с попытками уничтожения опухоли подведением единственной большой «тумороцидной» дозы. Соответственно, первое время в основном использовались однофракционные режимы облучения. К 1930-м годам было продемонстрировано, что мультифракционная ЛТ более эффективна, сопровождается меньшим числом осложнений и обеспечивает дифференцированные эффекты в опухолевых и нормальных клетках [155].

В 1934 году Henri Coutard et al. предложили схему фракционирования 200 рентген за фракцию, 5 раз в неделю, которая превратилась в стандартный современный режим: 2 Гр за 25-35 фракций в течение 4-7 недель. Этот подход продемонстрировал высокие результаты для радиочувствительных опухолей (опухоли головы и шеи, плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак кожи и др.). Однако эффективность мультифракционного облучения оставалась

низкой для лечения радиорезистентных опухолей, например, аденокарцином легких, рака поджелудочной железы, печени, почек, меланом и сарком мягких тканей [234].

1.2. Технологические этапы становления лучевой терапии

Основные понятия и постулаты радиационной биологии были разработаны до появления современных лучевых технологий, когда помимо мишени и нормальные ткани получали значительные дозы во время длительных курсов фракционированного облучения. К новым технологиям относятся IMRT (intensity-modulated radiation therapy – лучевая терапия, модулированная по интенсивности), IGRT (image-guided techniques radiation therapy – лучевая терапия, контролируемая по изображениям) и VMAT (volumetric modulated arc therapy – объемно модулированная дуговая терапия, или лучевая терапия, модулированная по объёму).

Обычная форма планирования лучевого лечения – виртуальное моделирование – может быть двух- (2D), трех- (3D) и четырехмерным (4D).

1. **Обычная (конвенциональная) фракционированная двухмерная ЛТ** (conventional fractionation external beam radiotherapy), или внешняя, дистанционная ЛТ (ДЛТ – external beam radiotherapy – EBRT – 2DRT) – двухмерное облучение с использованием киловольтных рентгеновских аппаратов, линейных ускорителей, генерирующих высокоэнергетическое рентгеновское излучение, или аппаратов гамма-терапии (например, кобальтовых пушек). При 2D-ЛТ один пучок излучения подается с нескольких направлений. Лечение планируется или моделируется на специально откалиброванном диагностическом рентгеновском аппарате (симуляторе). Использование метода ограничено токсичностью для здоровых тканей, которые расположены близко к мишени.

2. **Трехмерная конформная лучевая терапия** (3-dimensional conformal radiation therapy – 3DCRT) позволяет формировать пучок излучения с переменным количеством лучей в соответствии с профилем цели (мишени) со стороны входящего луча (beam's eye view – BEV) с использованием многолепесткового коллиматора (a multileaf collimator – MLC). Термин «конформная» происходит от позднелатинского «conformis» – «подобный, сходный, сообразный». Суть метода состоит в том, что опухоль одновременно облучается из нескольких внешних источников (изоцентров), а пучки ионизирующего излучения точно скрещиваются на мишени. Изоцентры с источниками облучения разнесены в пространстве вокруг пациента (трехмерная конфигурация). На самом деле источник облучения один: линейный ускоритель заряженных частиц, к которому добавлен MLC – устройство для получения любого количества пучков элементарных частиц, позволяющее перенаправлять их из первоначально параллельной позиции в нужном направлении с помощью систем динамичного конформального облучения (Dynamic Conformal Arc), вращающихся вокруг пациента.

Многолепестковый коллиматор – ограничивающее устройство, состоящее из отдельных «лепестков» из материала с высоким атомным номером, обычно вольфрама, которые могут независимо перемещаться для формирования формы

пучка (конформное облучение) и изменения его интенсивности. В действительности MLC обеспечивает модуляцию плотности потока, а не интенсивности, хотя прижился именно первый термин. Когда объем лечения соответствует форме опухоли, относительная токсичность излучения для окружающих нормальных тканей снижается, что позволяет доставить к опухоли более высокую дозу излучения, чем позволяют обычные методы.

На современном этапе развития онкологии и радиотерапии необходимо стремиться всем больным РЛ, нуждающимся в проведении облучения осуществлять конформную ЛТ.

3. *Лучевая терапия с модулированной интенсивностью* (intensity-modulated radiation therapy – IMRT) – это усовершенствованный тип высокоточного излучения, представляющий собой следующее поколение концепции 3D-ЛТ. Методика позволяет приспосабливать объем лечения к сложной форме опухоли, что особенно важно при ее расположении вблизи критических структур, за счет изменения конфигурации лепестков MLC в процессе облучения. Использование IMRT сопряжено с определенными сложностями при планировании и требует достаточного опыта от медицинского персонала.

4. *Лучевая терапия, модулированная по объёму* (или дуговая терапия с объемной модуляцией - volumetric modulated arc therapy – VMAT) – технология, которая позволяет достичь высококонформного распределения дозы при охвате целевого объема и сохранении нормальных тканей. Специфика этой методики заключается в изменении трех параметров во время лечения. VMAT обеспечивает доставку дозы с помощью вращающегося гантри-поля с ротацией на 360° с одной или несколькими дугами. Происходит изменение скорости и формы пучка с помощью MLC и смена скорости потока энергии (мощности дозы). Преимущество VMAT перед использованием статического поля (IMRT) заключается в сокращении времени доставки излучения. Влияние этих технологий на дозу, получаемую органами риска (organ at risk – OAR) неоднозначно, индивидуально и зависит от конкретного плана.

5. *Стереотаксическая лучевая терапия* (Stereotactic body radiation therapy – SBRT, синоним stereotactic ablative radiotherapy – SABR) и *радиохирургия* (Stereotactic radiosurgery – SRS) – виды дистанционной лучевой терапии, позволяющие в короткие сроки производить точную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Под радиохирургией обычно понимается высокодозное однофракционное облучение. Методы были внедрены в практику в 1967 г. и долгое время применялись только при лечении интракраниальных опухолевых поражениях. В 90-е гг. XX века начато использование SBRT для лечения экстракраниальных новообразований. В 2001 г. SBRT для лечения экстракраниальной патологии одобрена FDA (Food and Drug Administration) в США, а в настоящее время методика включена в мировые стандарты лечения. Обозначение «body» – «тело» в этом термине акцентирует экстракраниальный характер облучения.

Глава 2.

Некоторые вопросы радиобиологии лучевой терапии

Радиобиология обеспечивает и формирует концептуальный базис ЛТ, объясняя процессы, которые лежат в основе реакции опухолевых и нормальных тканей на облучение. Особенностью действия ионизирующих излучений на живые объекты является беспрецедентное несоответствие малой величины энергии, поглощенной живым объектом, высокой степени выраженности биологического эффекта (радиобиологический парадокс). Воздействие ионизирующего излучения на биологические объекты генерирует последовательность процессов, которые могут быть разделены на три фазы: физическую, химическую и биологическую. В основе первичных радиационно-химических изменений молекул лежит два механизма: прямое и непрямое действие, которые не суммируются, а усиливают одно другое. При непрямом действии молекула непосредственно не поглощает энергию ионизирующего излучения, а получает ее путем передачи от другой молекулы, радикала или иона. Прямое действие излучения ответственно за 10–20% лучевых эффектов, а косвенное – за 80–90% [4, 10].

Радиобиологические эффекты – это функциональные и морфологические изменения, развивающиеся в организме в результате воздействия на него излучения и зависящие от его вида и интенсивности. Ткань определяется как совокупность аналогично функционирующих клеток, которые имеют одинаковое происхождение и схожи по форме и структуре. В 1906 году французские радиационные биологи J. Bergonie и L. Tribondeau, а затем С. Regaud на основании гистологических исследований выдвинули концепцию радиочувствительности клеток, которая в целом осталась неизменной до наших дней (закон Бергони и Трибондо): «чувствительность клеток к радиации прямо пропорциональна их репродуктивной активности и обратно пропорциональна степени их дифференцировки». Согласно этому закону радиочувствительность ткани зависит от 1) количества малодифференцированных клеток в ткани; 2) количества активных митотических клеток; 3) продолжительности активной пролиферации клеток.

По механизмам формирования функциональные и морфологические радиобиологические эффекты зависят от вида и интенсивности облучения и могут быть мишенными и немишенными. Мишенные возникают непосредственно в облученных клетках и бывают детерминированными (неизбежными) и стохастическими (вероятностными). Детерминированные эффекты дозозависимы и подразделяются на: а) ближайшие последствия (лучевая болезнь; локальные лучевые повреждения, стерилизация) и б) отдаленные последствия (радиосклеротические процессы, радиоканцерогенез, радиокатарактогенез и прочие). Ориентировочным порогом возникновения детерминированных эффектов для людей является разовая доза примерно в 0,25 Зв. Стохастические эффекты не зависят от дозы и делятся на соматико-стохастические (лейкозы и опухоли), генетические (доминантные и рецессивные генные мутации, хромосомные aberrации) и тератогенные эффекты. Немишенные эффекты возникают в клетках, которые не подвергались непосредственному радиационному воздействию [12].

Классический принцип конвенциональной фракционированной радиотерапии определяет истощение и гибель тканевых стволовых клеток предшественников, как обязательное условие успешного лечения опухоли. Эффект ЛТ основан на том, что большинство типов опухолевых клеток имеют меньшую способность к репарации лучевых повреждений по сравнению с клоногенными клетками нормальных тканей. Практически с первых шагов использования радиации в медицине был признан фундаментальный принцип ЛТ – концепция терапевтического отношения, подхода «риск против пользы». Терапевтическое отношение подразумевает взаимосвязь благоприятных и неблагоприятных эффектов ЛТ, соотношение между вероятностями контроля опухоли и повреждения нормальной ткани. Диапазон между эффективной и токсической дозами называют терапевтическим окном или окном безопасности. Фракционированное облучение низкими дозами позволяет во время межфракционного интервала более эффективно восстанавливаться здоровым тканям, увеличивая терапевтическое соотношение.

За гибель клеток от ионизирующего излучения во многом ответственны двухцепочечные разрывы ДНК. Митотическая катастрофа является наиболее частым механизмом смерти клеток – две хромосомы фрагментируются под воздействием радиации и впоследствии сливаются. Форма кривой выживаемости доза-ответ для большинства опухолевых клеток показывает начальную плечевую область, за которой следует простая экспонента, когда она отображается как логарифм выживаемости в зависимости от дозы [264]. После высокодозной ЛТ в отличие от обычного фракционированного облучения гибель клеток происходит чаще не путем апоптоза, а через некроптоз. Апоптоз – регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки быстро (в среднем за 90 минут) фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных (повреждённых, мутантных, инфицированных) клеток. Некроптоз – программируемая некротическая гибель клетки, сопровождаемая активацией рецептора, взаимодействующего с протеинкиназой-3. На молекулярном уровне при некроптозе происходит строго регулируемая сборка внутриклеточного комплекса, известного как некросома, запускаемая рецепторами смерти. В отличие от апоптоза некроптоз сопровождается сильным иммунным ответом: погибающая клетка высвобождает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMP – damage-associated molecular pattern), которые активируют иммунитет. Именно этим обусловлены многие радиобиологические процессы, сопровождающие высокодозное облучение.

Принципы «четырёх R» (4R) в радиобиологии были описаны H.R. Withers (1975) для обычной фракционированной дистанционной ЛТ (ДЛТ), став краеугольным камнем радиобиологической теории. Основными постулатами принципа 4R были: 1) репарация (repair), 2) реоксигенация (reoxygenation), 3) перераспределение (redistribution) и 4) репопуляция (repopulation). Позже был предложен пятый важный аспект (5R) – радиочувствительность (radiosensitivity). В

условиях обычной ДЛТ «реоксигенация» и «перераспределение» увеличивают радиочувствительность опухолевых клеток и способствуют их уничтожению, а «репарация» и «репопуляция», наоборот, связаны с возникновением радиационной устойчивости и снижением радиочувствительности. Достаточно быстро пришло понимание, что 4R/5R-концепции радиобиологии не могут адекватно объяснить эффекты гипофракционированного и высокодозного облучения [264, 275].

При реализации SRS/SBRT/SABR возможности восстановления клеток опухоли (репарации) уменьшаются, а токсичность доставленной дозы увеличивается, что компенсируется уменьшением повреждения нормальной ткани в связи с обеспечением высокоточной доставки дозы. Обычное фракционирование облегчает реоксигенацию за счет снижения общей потребности в кислороде, поскольку масса опухоли постепенно сокращается при лечении. В публикации Z. Fuks et al. (2005) было показано, что крупные фракции (>10 Гр) активируют стремительный эндотелиальный апоптоз посредством расположенной на мембране кислой сфингомиелиназы (sphingomyelinase), которая высвобождает проапоптотическое соединение – керамид (ceramide) [118]. Одним из свойств опухолевых тканей является то, что эндотелиальные клетки их сосудов более радиочувствительны, чем аналогичные клетки обычных тканей. Разрушение стенок сосуда, нарушение проницаемости с экстравазацией плазмы приводит к возрастанию концентрации эритроцитов в капиллярах, что замедляет перфузию, увеличивает давление интерстициальной жидкости, а итогом этих процессов является сосудистый коллапс. Массивное разрушение сосудов в опухолях после облучения высокими дозами снижают возможности реоксигенация гипоксических клеток.

В случае SRS/SBRT/SABR ускоренная доставка тумороцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и репопуляцию, что особенно характерно для быстро делящихся опухолей [264]. После высокодозного облучения клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно, поскольку как чувствительные, так и нечувствительные опухолевые клетки погибают. Различия в радиочувствительности опухолевых клеток имеют существенное значение при небольших разовых дозах, свойственных конвенциональному фракционированию. В то же время использование высоких доз показывает, что в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной радиочувствительности стирается. Крупные фракции и короткое время облучения предотвращает селекцию стволовых клеток, наиболее устойчивых к радиации благодаря усиленной репарации ДНК, вторичной по отношению к усилению функции контрольных точек клеточного цикла [29, 264].

В целом, можно констатировать, что опухолевый ответ на ионизирующее излучение реализуется посредством нескольких механизмов: 1) прямое цитотоксическое повреждение опухолевых клеток, вызванное повреждением ДНК, которое происходит как при низких, так и при высоких дозах на фракцию; 2) непрягая гибель опухолевых клеток, которой предшествует повреждение сосудов и эндотелиальных клеток, преимущественно при высоких дозах за фракцию;

3) непрямая гибель опухолевых клеток за счет подключения иммунных механизмов; 4) реализация немишенных механизмов смешанного генеза. При высоких дозах облучения преобладает непрямая гибель опухолевых клеток, возникающая в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующее подключение иммунного ответа.

При использовании фракционированной ЛТ возникают различия в эффективности лечения в зависимости от количества фракций, времени между ними, общей дозы и продолжительности лечения. Путем построения общей дозы, необходимой для определённого эквивалента в конкретной ткани, в зависимости от переменных параметров лечения может быть получена так называемая кривая «изоэффекта». На первых этапах использовались 3 основные математические модели (линейные гипотезы), которые позволяли рассчитать биологические эквиваленты для различных режимов облучения: 1) модель Страндквиста (Strandqvist M., 1944); 2) модель NSD Эллиса (Ellis F., 1966); 3) модель Ортона-Эллиса (Orton C., 1973) Позже была сформулирована линейно-квадратическая гипотеза, которая базируется на предположении о существовании 2 компонент (α/β), определяющих гибель клеток – одна из них пропорциональна дозе (линейная компонента – αD), другая (квадратическая – βD^2) – квадрату дозы. При этом обе компоненты могут быть обусловлены одними и теми же клеточными повреждениями и зависят от дозы, типа и интенсивности облучения, а не являются следствием сосуществования двух независимых процессов повреждения. Первыми основные положения линейно-квадратичной модели в 1942 г. описали D.E. Lea и D.G. Catcheside. Линейно-квадратичная модель (ЛКМ – Linear-quadratic model – LQ) заложила основу для исследования изоэффектов облучения, которые описывают взаимосвязь между дозой, временем, размером фракции и клиническим эффектом излучения. Затем она была расширена для моделирования эффектов 4R/5R. Линейно-квадратичное уравнение для кривых выживаемости клеток опухолей человека – (surviving fraction – SF – фракция выживших клеток) и описания изоэффектов облучения рассчитывается по формуле:

$SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$, или $-\ln(SF) = \alpha D + \beta D^2$, где D – поглощенная доза ионизирующего излучения; α и β – эмпирические коэффициенты. Значения параметров α и β определяются по кривым выживаемости стволовых клеток. Определить величину этих параметров отдельно для клеток в составе ткани невозможно, но возможна оценка отношения α/β при равноэффективных режимах. Отношение α/β измеряется в единицах Грей (Гр) и численно соответствует дозе, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток αD , эквивалентна квадратичной βD^2 . Линейная компонента [$\exp(-\alpha D)$] обусловлена одноклеточными (или одноударными) событиями, в то время как квадратичная [$\exp(-\beta D^2)$] – двухклеточными (или многоударными) событиями [4, 10, 290, 291]. Соотношения α/β получены из мультифракционных экспериментов *in vivo* и являются отражением составной кривой зависимости дозы, которая была дополнительно изменена под влиянием 5R. Соотношения α/β , как правило, низкие для тканей с поздним ответом (от 1 до 6 Гр, в среднем около 2,5-3 Гр) и высокие для

тканей с ранним ответом и опухолей (от 7 до 20 Гр, в среднем около 10 Гр).

Формула ЛКМ описывает непрерывно изгибающуюся кривую доза-ответ (компонент βD^2), тогда как при SRS/SBRT чаще всего наблюдается простой экспоненциальный ответ, что приводит к переоценке токсичности лечения. Большинство исследователей считают, что при высокодозных режимах облучения (более 10 Гр) биологические эффекты не согласуются с ЛКМ. Различия в ответах тканей или опухолей могут быть рассчитаны с использованием биологически эффективной дозы (BED – biologically effective dose), полученной из дробной части дозы d , доставленной n раз: $BED=nd(1+d/\alpha/\beta)$ [234, 264].

Был предложен ряд модифицированных моделей, устраняющих несоответствие BED обычного фракционирования с дозами, полученными с помощью SRS/SBRT: 1) кубическая модель; 2) экстраполяционная доза ответа (Extrapolated Response Dose – ERD, Barendsen G.W., 1982); 3) фактор дозировки фракционирования (Fractionation dosage factor – FDF, Thames H.D., Hendry J.H., 1987); 4) линейно-квадратичная эквивалентная доза для фракций 2 Гр (Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions – LQED2, Fowler J.W., Steel C., 2002); 5) модель потенциально летального смертельного исхода (lethal-potentially lethal – LPL, Fan Y., Paliwal B., 2003); 6) модифицированная LQ-модель (Guerrero M., 2004); 7) универсальная модель кривой выживаемости (Universal Survival Curve – USC-model, Park C. et al., 2008); 8) обобщенная линейно-квадратичная модель (Generalized LQ-model – gLQ, Wang J.Z. et al., 2010); унифицированная мультиактивационная модель (unified multi-activation model – UMA, Li S. et al., 2021) [76, 103, 133, 175, 221, 222, 313].

Однако, ни традиционная LQ, ни одна из модифицированных моделей не могут обеспечить точную оценку выживаемости клеток в диапазоне высоких доз, используемых при SRS/SABR/SBRT и высокодозной брахитерапии, поскольку они не учитывают сосудистые, иммунные и другие факторы, выходящие на первый план в этих условиях. Всякий раз полученный результат BED следует рассматривать только как ориентировочный. При возникновении сомнений, связанных с токсичностью нормальных тканей при SRS/SBRT следует соблюдать эмпирически установленные ограничения доз и допуски из литературы. Продолжают создаваться сложные многофакторные компьютерные программы с интегральными алгоритмами, моделирующими исходы лучевой терапии [17, 76, 103, 133, 221, 222, 313].

Сосудистая сеть имеет важное значение в выживании опухолевых клеток, оказывает прямое влияние на микроокружение опухоли, её оксигенацию, кислотность, пролиферативный потенциал. При традиционной фракционированной ЛТ роль сосудистой сети опухоли рассматривается как модулирующий фактор ответа опухоли на облучение посредством реоксигенации гипоксических клеток после каждой фракции. При высокодозном облучении преобладает не прямая гибель опухолевых клеток, возникающая главным образом в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию. Нарушение проходимости даже небольшого сегмента капилляра, соответствующего одной эндотелиальной клетке, приводит к лавинообразному

повреждению более 2000 опухолевых клеток [221, 222].

В ответ на высокие разовые дозы облучения (>8-10 Гр) сфингомиелиназа (ASMase – Acid sphingomyelinase) эндотелиальных клеток транслоцируется во внешний отдел клеточной мембраны, где гидролизует сфингомиелин (sphingomyelin – SM) с образованием церамида. Церамиды – подкласс липидных молекул, самый простой тип сфинголипидов – состоят из сфингозина и жирной кислоты и являются важным липидным компонентом клеточной мембраны и синтеза сфингомиелина, а также сигнальной молекулой, участвуя в клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе. Церамид активирует апоптотический каскад. Проангиогенные факторы, такие как сфингозин-1-фосфат (sphingosine-1-phosphate – S1P), VEGF и bFGF, проявляют защитный антиапоптотический эффект, если присутствуют в достаточных количествах. Гибель опухолевых клеток в этом процессе – вторичный эффект повреждения сосудов. Один из подходов к повышению эффективности ЛТ воздействием на сосудистые механизмы заключается в попытках одновременного угнетения ангиогенеза.

Иммунный ответ после облучения во многом определяет локальный контроль опухоли, а основными его феноменами являются: 1) усиленная облучением презентация антигенов; 2) индуцированные DAMP (damage-associated molecular pattern – DAMP) сигналы, ассоциированные с клеточным повреждением; 3) индуцированная вирусная мимикрия; 4) иммуносупрессивные эффекты ЛТ; 5) уход опухоли от иммунного ответа и радиорезистентность; 6) иммуномодулирующие факторы, определяемые дозой и фракционированием [81, 82].

DAMP – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением – это молекулы, инициирующие неинфекционный воспалительный ответ. Белки DAMP находятся в клеточном ядре и внутриклеточной жидкости, их перемещение на поверхность клетки или в межклеточное пространство (из восстановленной среды к окисленной) приводит к денатурации. После некроза клеток опухолевая ДНК также высвобождается и превращается в DAMP. То есть DAMP-молекулы возникают в процессе повреждения клеток и клеточного стресса, особенно при иммуногенной гибели клеток (immunogenic cell death – ICD). Причем облучение индуцирует ICD и экспрессию сигналов DAMP дозозависимым образом. В процессе иммунного ответа на гибель опухолевых клеток рекрутируются иммунные эффекторские клетки в микроокружении опухоли (TME – tumor microenvironment) либо с индукцией толерантности к Т-клеткам, либо с активацией противоопухолевого иммунитета. Дендритные клетки получают 2 типа сигналов: 1) «съешь меня – eat me», представленный транслокацией цитоплазматического калретикулина (calreticulin) на клеточную мембрану для поглощения погибших клеток; 2) сигнал опасности – «danger», который активирует работу и презентацию антигена Т-клеткам [81, 82, 124, 125, 169, 290, 291].

Известна связь иммуномодулирующих свойств ЛТ с дозами и фракционированием. Иммунные эффекторские клетки чрезвычайно чувствительны к ЛТ. LD50 (летальная доза для половины лимфоцитов) составляет всего 2 Гр. Т.е. 50% лимфоцитов в целевом объеме уничтожаются после каждой из 25-30 фракций обычного курса конформной ЛТ, что может индуцировать лимфопению и

ухудшать прогноз. Фракционированное облучение в течение нескольких недель истощает инфильтрирующие опухоль активированные Т-клетки. Абляционная ЛТ обеспечивает LC >90% и иммунную гибель опухолевых клеток. Субабляционное фракционирование увеличивает экспрессию иммуномодулирующих молекул на поверхности опухолевых клеток, тем самым повышая восприимчивость выживших опухолевых клеток к атаке цитотоксических Т-клеток (CTL), то есть происходит вакцинация *in situ*. Иммуномодулирующие свойства ЛТ определяется дозой, а также режимом фракционирования и могут проявляться тремя типами ответа: а) иммуноаблятивным при использовании высоких доз (1-5 фракций >10 Гр); б) собственно иммуномодулирующим при применении средневысоких доз (3-5 фракций по 5-10 Гр); в) модулирующим микроокружение опухоли (ТМЕ) при облучении низкими дозами (классическом фракционировании – 2 Гр и менее).

Немишенные радиобиологические эффекты – явления, наблюдаемые в клетках, не подвергшихся непосредственному радиационному воздействию. К основным проявлениям немишенных эффектов облучения относятся: 1) радиационно-индуцированная геномная нестабильность (мутации, хромосомные aberrации и изменения в экспрессии у дальних потомков облученных клеток); 2) абскопальный эффект и «эффект свидетеля»; 3) радиационный гормезис – благоприятное воздействие малых доз облучения; 4) адаптивный ответ; 5) начальная гиперчувствительность; 6) индуцированная радиорезистентность [11, 12, 16, 234].

Абскопальный эффект (abscopal effect, от лат. «ab» – «от», и греч. «skopos» – «мишень») – это немишенный эффект радиации, заключающийся в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Прежде всего речь идет о передаче сигналов апоптоза гибнущими клетками опухоли. Предполагается, что основным механизмом его возникновения является интенсивная стимуляция иммунной системы при массивной экспрессии опухолевых антигенов, в том числе комплекса гистосовместимости, вызванной повышением мембранной проницаемости. Термин введен R.J. Mole в 60-х гг. XX века для описания эффекта уменьшения опухоли, не подвергшейся облучению. В 2004 г. S. Demaria и S. Formenti сформулировали гипотезу иммуноиндуцированной его природы [81, 82].

Эффект свидетеля (радиоиндуцированный эффект; коммунальный эффект; bystander effect; RIBE – Radiation-Induced Bystander Effect) – является частным случаем абскопального эффекта, но часто используется как синоним. Именно необлученные клетки и предполагаются воспринимающими «свидетелями» лучевых событий.

Абскопальный эффект является одной из причин сдвига парадигмы современной радиобиологии. Он может быть обусловлен по крайней мере двумя механизмами: 1) межклеточными контактами («gap junction»), включающими Trp53-опосредуемый путь проведения сигнала повреждения; 2) секрецией медиаторов – активных форм кислорода, цитокиноподобных факторов, белков, ROS, NO, экзосом, фрагментов ДНК и пр. Не исключено, что в механизмах передачи задействованы и физические факторы. Невысокая частота абскопальных

эффектов отчасти связана с тем, что даже праймированные CD8+ Т-клетки не способны преодолеть супрессивное воздействие опухолевого микроокружения. На результаты ЛТ может оказываться как радиопротекторное воздействие (обратный абскопальный эффект), так и радиосенсибилизирующее. Сложно предсказать, какой эффект будет преобладать в каждом конкретном случае, однако статистически чаще регистрируются отрицательные. На основе изучения механизмов иммунорадиобиологических и немишенных радиационных эффектов в последнее время активно используются различные комбинации облучения с иммунотерапией (ИТ) и химиотерапией (ХТ). Синергические эффекты двойных и тройных комбинаций являются предметом многочисленных исследований [12, 16, 234].

Таким образом, в широкой трактовке на современном этапе описание основных понятий и постулатов радиационной биологии можно свести к нескольким моделям:

1. Линейно-квадратичная модель (linear-quadratic model – LQ) выживания клеток и ее модифицированные варианты (проблемы изоэффекта; соотношение α/β ; биологически эффективные дозы; терапевтический индекс).

2. Сосудистая модель (опухолевый ангиогенез; сосудистая сеть опухоли и радиочувствительность; повреждение сосудов и сосудистый коллапс; усиление сосудистой реакции с использованием комбинированного лечения; модификация, в основном угнетение, ангиогенеза лекарственными препаратами, например, ингибиторами VEGF/bFGF).

3. Радиоиммунобиологическая модель (усиленная облучением презентация антигенов; индуцированные облучением DAMP сигналы, ассоциированные с клеточным повреждением; индуцированная облучением вирусная мимикрия; иммуносупрессивные эффекты лучевой терапии; уход опухоли от иммунного ответа и радиорезистентность; облучение, как иммуномодулирующее средство, характер которого определяется дозой и фракционированием).

4. Модель немишенных эффектов – формируется на стыке трех основных моделей радиобиологии: линейно-квадратичной, сосудистой и иммунной (радиационно-индуцированная геномная нестабильность; абскопальный эффект и «эффект свидетеля»; радиационный гормезис; адаптивный ответ; начальная гиперчувствительность; индуцированная радиорезистентность).

Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение.

Глава 3.

Общие вопросы лучевой терапии при раке легкого (доза, время, фракционирование) и их клиническое обоснование

Вообще, изучению эффективности лучевой терапии (ЛТ) – радикальной, паллиативной, симптоматической – при лечении всех форм и стадий РЛ, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами, на протяжении последних десятилетий посвящено множество работ. Одним из основных направлений исследований, позволяющих надеяться на улучшение непосредственных и отдалённых результатов, является лечение местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (МР НМРЛ – Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer – LA NSLC).

По мнению многих исследователей, ЛТ следует применять при первичном лечении у 45-70% больных РЛ и у 65-75% в течение всего заболевания. При этом ожидаемый в мире десятилетний прирост доли ЛТ при РЛ составит 140%. На практике в настоящее время даже в странах с наиболее развитой медициной облучение используют только у 25-55% пациентов. В России ситуация неудовлетворительная: с 2002 по настоящее время доля первичных больных РЛ, которым проведена лучевая, или химиолучевая терапия снизилась с 20,7% до 5,2% [8, 9].

Во многом сложность ситуации определяет тот факт, что по данным Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ – International Atomic Energy Agency – IAEA) в Российской Федерации более чем в 75% отделений лучевой терапии до 90% оборудования устарело и не соответствует современным требованиям качества и безопасности, при этом технические возможности радиотерапевтических центров в регионах резко различаются. Часто разница между запланированной и доставленной дозой достигает 30%. Однако в последние годы предпринимаются энергичные и действенные меры по оптимизации этой проблемы в рамках Национальной онкологической программы 2030 [148].

В рекомендациях МАГАТЭ, представленных F.R. Macbeth et al. (2007) показано, что самые богатые 20% населения мира используют 83% мировых ресурсов, а на бедные 60% населения остается только 5%, в связи с чем технической группой был подготовлен специальный документ по лечению РЛ в условиях ограниченных ресурсов [184].

Согласно данным проекта IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), сформированном на основных международных базах данных (n=94708; 2017) – если на ранних стадиях преимущество оказывается на стороне только хирургических методов, либо сочетании операции с системным лечением и облучением, то уже при ПВ стадии их доля сокращается до ≈60%, при IIIA до ≈30%, а при IIIB – до ≈10% [65].

В настоящее время как мировые стандарты, так и существующие в РФ рекомендации основными методами лечения МРНМРЛ определяют консервативные (химиолучевые). Считается, что конвенциональная (conventional, обычная, традиционная) дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с классическим фракционированием при раннем РЛ обеспечивает локальный контроль (LC – Local Control) у 20-70% больных, при 3-летней общей выживаемости (ОВ; OS – Overall Survival) – 20-60%.

У 25% пациентов с МРНМРЛ, получавших конвенциональную ХЛТ, по данным литературы возникают местные рецидивы. При этом доказано, что снижение локо-регионарного прогрессирования на 6,1% увеличивает ОВ на 4,5% [65].

Знаковым и первым доказательным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), продемонстрировавшим эффективность ЛТ при МРНМРЛ была публикация в 1966 году J. Wolf et al. (n=554; СОД 40-50 Гр; РОД 1,5-2,0 Гр; 1 раз в сутки), показавшая увеличение медианы выживаемости (МВ) с 112 до 142 дней (p=0,05) [320]. В продолжении этого исследования В. Roswit et al. в 1968 г. (n=308), определили, что ЛТ существенно улучшила выживаемость, по сравнению с отсутствием лечения – МВ – 4,6 против 3,7 мес. (p> 0,05), а 1-летняя ОВ – 18,2% против 13,9% (p <0,05) [247, 258].

3.1. Концепция дозирования

Важное значение имеет подбор оптимального режима облучения, разовых и суммарных доз. Суммарная очаговая доза (СОД), необходимая при обычной конвенциональной ЛТ для достаточного разрушения первичной опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 50 до 80 Гр за 5-8 недель. При этом, в связи с разной радиочувствительностью, следует учитывать гистологическое строение опухоли. Существует мнение, что при плоскоклеточном раке оптимальная СОД должна составлять 60-65 Гр, а при железистом – 70-80 Гр. При расчете дозы для контроля опухоли при НМРЛ целесообразно использовать соотношение альфа/бета, равное десяти (alpha/beta – $\alpha/\beta=10$).

Общепринятая для пациентов с МРНМРЛ СОД лучевой терапии (СОД), составляющая 60-65 Гр, при разовой очаговой дозе (РОД) – 1,8-2,0 Гр была установлена исследованием онкологической группы радиационной терапии RTOG 7301 (Radiation Therapy Oncology Group), а эффективность и достаточность ее подтверждена во множестве РКИ и остается неизменной с 1970-х годов [54, 226, 227]. В настоящее время одной из определяющих в методическом отношении является кооперативная группа NRG Oncology, аббревиатура которой объединила первые буквы трех родительских групп – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и Gynecologic Oncology Group (GOG).

В проспективном РКИ RTOG 7301 (n=376; 1986), проведенном С.А. Perez et al., показано что минимальная лечебная доза составляет не менее 60 Гр [226, 227]. В РКИ, опубликованном J.D. Cox et al. (RTOG 8311; n=850; 1990) изучалась эффективность режима фракционирования 1,2 Гр два раза в день с интервалом 6 часов при СОД=60-64,8-69,6-74,4-79,2 Гр. Наилучшие результаты получены при СОД 69,6 Гр: МВ 13 мес., 1 год прожили 58%, 2 года – 29%, 3 года – 20% больных, а дальнейшая эскалация не улучшала результаты [72, 73, 74].

J.G. Rosenman et al. (2002; I/II фазы LCCC 9603; n=62; неоперабельный НМРЛ ША/ШВ) проводили 2 цикла индукционной ХТ карбоплатин/паклитаксел, затем синхронную еженедельную ХЛТ с эскалацией дозы облучения с 60 до 74 Гр. При медиане наблюдения (МН) 43 месяца медиана выживаемости (МВ) составила 24 месяца, 2-летняя выживаемость – 50%, а 3-летняя – 38%. У 8 пациентов (13%)

отмечен локорегионарный рецидив. У 1 пациента был лучевой пневмонит 2 степени, у 5 (8%) эзофагит 3-4 степени и у 40 (65%) эзофагит 1-2 степени. Авторы делают заключение об эффективности и безопасности СОД=74 Гр [245].

Ряд исследований с неоднозначными результатами был проведен J. Bradley et al. Так, в РКИ (n=106; 2005) у больных МР НМРЛ 5-летняя ОВ при подведении СОД=63-69 Гр составила 24%, СОД=74-84 Гр – 22%, а СОД=92-103 Гр – 28% [47, 48, 49, 50]. Позже J.D. Bradley et al. (2010; II фаза RTOG 0117; n=55) определили, что 74 Гр является максимально переносимой дозой при одновременной еженедельной ХТ карбоплатином/паклитакселом при неоперабельном НМРЛ. При МН 19,3 мес. МВ составила 25,9 мес., 1-летняя выживаемость 75,5% (95% CI 65,7-85,2%). Медиана ОВ и ВБП для пациентов с III стадией (n=44) достигала 21,6 мес. и 10,8 мес., 1-летняя ОВ и ВБП – 72,7% и 50,0%, соответственно. У 12 больных отмечена легочная токсичность ≥ 3 степени, у 2-5 степени. И, наконец, в исследовании III фазы RTOG 0617 (n=544), проведенном J.D. Bradley et al. (2015) сравнивалась эффективность синхронной ХЛТ (IF с 3D-ХЛТ/ IMRT; паклитаксел и карбоплатин) до СОД 60 Гр (30F) и 74 Гр (37F). Полученные результаты поставили под сомнение предположения, сделанные в I/II фазах, о том, что увеличение дозы с традиционным фракционированием и одновременной ХТ улучшает результаты. Показано значимое преимущество ОВ в 1 группе – 28,7 мес. против 20,3 мес. (HR=1,38, 95% CI:1,09-1,76; p=0.004) с увеличением токсичности во 2 группе, в результате чего набор пациентов был досрочно прекращен. Общий коэффициент выживаемости в течение 1 года составил 70,4% в группе 74 Гр против 81% в группе 60 Гр. МВ у пациентов, дополнительно получавших цетуксимаб, составила 25 месяцев (95% CI:20,2-30,5), против 24 (95% CI:19,8-28,6), не давая преимуществ (HR=1,07, 95% CI:0,84-1,35; p=0,29). Использование цетуксимаба было связано с более высокой частотой токсических эффектов 3 степени и выше (p < 0,0001), особенно у получавших ХЛТ в высоких дозах (p < 0,00001). При многофакторном анализе предикторами ухудшения ОВ были степень эзофагита, величина РTV, доза на сердце и СОД. При интерпретации результатов следует учитывать, что в группе высокой дозы реже удавалось завершить синхронную ХТ, чаще не соблюдался протокол лечения (26% против 17%; p=0,02), отмечались задержки в лечении, а охват мишени 95% изодозой был хуже [47, 48, 49, 50].

Ряд исследований показал, что повышение СОД более 70 Гр приводит к увеличению выживаемости. Так, в работе J.V. Brower et al. (2010) увеличение СОД до 74 Гр при синхронной ХЛТ (карбоплатин/паклитаксел) позволило добиться ОВ в 24 против 17 месяцев при хорошей переносимости [54]. Результаты исследований 1/2 фаз RTOG, 1 фазы North Central Cancer Treatment Group и 2 фазы Cancer and Leukemia Group В показали, что максимально переносимая доза синхронной 3D-ХЛТ на основе паклитаксела и карбоплатина, составляет 74 Гр [263]. В объединенном анализе RTOG, опубликованном M. Machtay et al. (n=1356; 2012; МРНМРЛ; совокупные данные 7 исследований RTOG: 88-08, 90-15, 91-06, 92-04, 93-09, 94-10 и 98-01) показано, что при обычном фракционировании увеличение ВЕД на 1 Гр привело к улучшению ОВ на 4%, а локально-регионального контроля на 3%. Показатели 2-летней и 5-летней ОВ составили 38% и 15% соответственно, показатели местно-регионарного рецидивирования

– 46% и 52%, оказавшись значимо связаны с общей BED и BED с поправкой на время лечения (tBED) – $p < 0,0001$ [187, 188, 189].

По мнению многих авторов результаты публикации J.D. Bradley противоречат здравому смыслу и данным предыдущих исследований. Так, известный ученый James D. Cox из M.D. Anderson Cancer Center в 2012 г. даже опубликовал статью «Are the results of RTOG 0617 mysterious? – «Загадочны ли результаты RTOG 0617», в которой предположил, что необъяснимые на сегодняшний день данные могут быть связаны с более высокими дозами на органы риска, особенностями планирования, методологическими и техническими проблемами при проведении ЛТ. В этой же работе автор анализирует технологические изменения последних лет, оказавшие влияние на подходы к ЛТ МРНМРЛ. Так, разработанная в 1990-х и широко распространявшаяся в 2000-х методика с модулированной (изменяемой) интенсивностью ЛТ – IMRT при ретроспективном сравнении с результатами 3D-ХЛТ показала, что ЛК при использовании обеих методик был аналогичным, при снижении частоты пневмонитов при использовании IMRT. А ретроспективное сравнение эффективности ХЛТ при использовании 3D против 4D/IMRT с учетом дыхательных смещений мишени (средняя СОД=63Гр), продемонстрировало, что ОВ в последнем случае была значимо выше ($p=0,039$), при меньшей частоте пульмонитов 3 степени ($p=0,017$), а показатели выживаемости без метастазирования и ЛК были сопоставимы ($p > 0,05$) [74].

Продолжая изучение этой темы, J.V. Brower et al. (2016) провели обсервационное популяционное исследование Национальной базы данных по раку США (National Cancer Database – NCDDB), включившее данные о 33566 пациентах с НМРЛ IIIA/IIIB стадии, получавших ХЛТ в 2004-2012 гг. (СОД=59,4-85 Гр) с анализом влияния промежуточных доз, не исследованных в RTOG 0617. Статистическая обработка показала увеличение ОВ с нарастанием дозы облучения: МВ составила 18,8, 21,1, 22,0 и 21,0 мес. для СОД 59,4-60, 66, 70 и ≥ 71 Гр, соответственно. Подведение СОД 66, 70 и ≥ 71 Гр привело к значимому ($p < 0,001$) увеличению ОВ в сравнении с 59,4-60 Гр, без существенной разницы в ОВ при сравнении 66 Гр с СОД ≥ 71 Гр ($p=0,38$). Авторы делают заключение, что повышение дозы от 60 до 70 Гр обеспечивает плато улучшения ОВ, без дальнейших преимуществ ОВ при увеличении дозы свыше ≥ 71 Гр. Регрессионный анализ Кокса продемонстрировал пограничную статистически значимую разницу в отношении ОВ между уровнями доз 66 и 70 Гр (HR 0,95; 95% CI:0,91-1,00). Сравнение СОД 66 Гр с СОД ≥ 71 Гр не выявило существенных различий в ОВ (HR 0,97; 95% CI:0,91-1,04). IMRT по сравнению с 3D-ХЛТ при UVA-анализе (одновариантном) показала повышение выживаемости (HR 0,99, 95% CI 0,91-0,98), которое при MVA-анализе (мультивариантном) не оказалось значимым (HR 1,00, 95% CI 0,96-1,05). Эти данные свидетельствуют о потенциальной пользе облучения промежуточными дозами, не испытанными в RTOG 0617 [54].

Следует констатировать, что большинство наиболее авторитетных профессиональных сообществ придерживается консервативных взглядов при определении оптимальных доз в условиях классического фракционирования ЛТ, особенно в сочетании с системным лечением. Так, Американское общество радиационной онкологии (ASTRO) в своих рекомендациях считает достаточным достижения

СОД 60 Гр [241, 242, 243]. Рекомендации Национальной комплексной онкологической сети в Соединенных Штатах предполагают, что окончательная СОД должна находиться в пределах 60-70 Гр [99]. В руководящих принципах Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) говорится, что «доза свыше 66 Гр не рекомендуется вне клинических исследований» [232]. Совет Австралии по раку (Cancer Council of Australia – CCA) заявляет, что доза облучения «должна составлять не менее 60 Гр при условии, что соблюдаются ограничения по объему дозы на органы, подвергающиеся риску», и что «дозы 74 Гр не лучше, чем 60 Гр, и могут быть потенциально опасными» [172]. Многие другие национальные руководства, например, Китая [327], пока не содержат четких рекомендаций по оптимальным дозам облучения.

Таким образом, в настоящее время считается, что стандартная доза облучения (особенно при синхронной ХЛТ) должна оставаться 60-70 Гр. Тем не менее, нельзя считать эту тему закрытой, и совершенствование методологии, алгоритмов планирования, технологий подведения дозы может повлиять на изменение концепции дозирования.

3.2. Некоторые вопросы фракционирования

Биологический эффект лучевой терапии зависит не только от СОД (суммарной общей дозы), но и от величин фракций и интервала между ними. В 1934 году Henri Coutard et al. предложили схему фракционирования 200 рентген за фракцию, 5 раз в неделю, которая превратилась в современный алгоритм. Традиционно при ЛТ МРНМРЛ используется режим классического (конвенционального, стандартного, обычного) фракционирования, заключающийся в подведении разовых доз 1,8-2,5 Гр ежедневно 5-6 раз в неделю до СОД 60-70 Гр, обеспечивающий хорошее восстановление нормальных тканей. Помимо этого, были разработаны так называемые нетрадиционные варианты фракционирования: гиперфракционирование; ускоренное гиперфракционирование; квази-гиперфракционирование; ускоренное и динамическое фракционирование; гипофракционирование. От 66 до 76% пациентов с МРНМРЛ имеют выраженную сопутствующую патологию, и только 41% пациентов соответствуют критериям проведения синхронной ХЛТ, из них лиц старше 70-75 лет – единицы. При стандартном режиме облучения 60 Гр/30Ф 5-летняя выживаемость остается в пределах 10-15% [109]. С учетом этого у больных, которым по функциональным или технологическим причинам невозможно использование современных конкурентных сочетаний системного и лучевого лечения, а также в рамках клинических исследований продолжают попытки использования вариантов нетрадиционного фракционирования [184].

Основные режимы фракционирования дозы:

- 1) Классическое фракционирование (РОД 1,8-2,5 Гр ежедневно 5-6 раз в неделю до СОД 60-70 Гр);
- 2) Динамическое фракционирование (например, подведение укрупненных фракций 3-5 Гр в сочетании с облучением стандартными дозами по 1,8-2,0 Гр);
- 3) Гиперфракционирование (например, дробление укрупнённой дозы 3-4 Гр

на 2-3 фракции, которые подводят с интервалом в 4-7 часов до СОД 60-80 Гр).

4) Гипофракционирование (подведение меньшего числа более крупных фракций; РОД \geq 3 Гр)

Областями активных рандомизированных исследований остаются интенсификация дозы за фракцию, адаптивная ЛТ с коррекцией лучевых планов в ходе лечения, исходя из изменений расположения, размеров и конфигурации мишени, использование стереотаксических бустов после окончания ХЛТ.

Следует констатировать, что классические РКИ – RTOG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Southwest Oncology Group (SWOG), CHART, HART и CHARTWEL не смогли найти каких-либо существенных преимуществ иных методов фракционирования облучения перед конвенциональным. Была обнаружена лишь определенная тенденция к улучшению выживаемости у больных с плоскоклеточным раком легкого, при использовании гиперфракционирования, но для других гистологических форм она оказалась статистически не значимой. В сравнительном исследовании RTOG 88-08, представленном W.T. Sause et al. (n=490; 1995) больные НМРЛ II-IIIВ стадий были разделены на три группы: получавшие традиционную ЛТ, традиционную ЛТ с индукционной ХТ и ЛТ в режиме гиперфракционирования (1,2 Гр дважды в день до СОД 69,6 Гр). Показатели одной-летней выживаемости и медиана составили 46% и 11,4 месяца, 60% и 13,8 месяца, 51% и 12,3 месяца соответственно. Группа ХЛТ статистически значимо превосходила в эффективности две другие группы лечения (p=0,03), различия между которыми были несущественны [254].

В 2011 г. W.J. Curran et al. опубликовали результаты рандомизированного исследования RTOG 9410, в котором пациенты получали лечение в трех вариантах: последовательная ХЛТ в традиционном режиме, синхронная ХЛТ с гиперфракционированием и синхронная ХЛТ с традиционным фракционированием – последняя оказалась наиболее эффективной и считается стандартом до настоящего времени [75].

Большинство авторов признают, что оптимальный режим при синхронной ХЛТ – СОД=60-70 Гр / РОД=2 Гр/ 30 фракций [55]. Однако существуют и альтернативные мнения. Клетки НМРЛ демонстрируют ускоренную репопуляцию во время лучевой терапии, поэтому сокращение сроков лечения может повысить его эффективность. Именно значительная продолжительность ЛТ может быть одной из причин неудач в группе высоких доз в РКИ RTOG 0617.

Важно достичь высоких значений BED при неизменной или уменьшенной общей продолжительности лечения. Этого можно двумя способами – 1) гипофракционированием (подведение меньшего числа более крупных фракций), либо 2) гиперфракционированием (проведения 2-3 сеансов в день, обычно меньшей дозой за фракцию).

3.3. Гиперфракционированная лучевая терапия

Гиперфракционированная лучевая терапия особенно привлекательна при невозможности проведения химио(иммуно)терапии, синхронной с облучением. Однако помимо логистических неудобств и высоких затрат на лечение она сопряжена

с увеличением частоты и тяжести острых лучевых реакций. Национальный институт здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence – NICE; Великобритания) и ССА (Австралия) рекомендуют использовать непрерывную гиперфракционированную ускоренную ЛТ (continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy – CHART) без системного лечения.

В метаанализе A. Mauguen et al. (2012), включившем 10 РКИ (n=2000), было продемонстрировано, что применение нетрадиционных схем облучения (гиперфракционирование и ускоренное гиперфракционирование) по сравнению с только традиционно фракционированным облучением ассоциировано с увеличением ОВ (HR=0,88, 95% CI 0,80-0,97; p=0,009), с абсолютным преимуществом в 2,5% (8,3-10,8%) через 5 лет и снижением смертности (HR=0,89; 95% CI 0,81-0,98; p=0,02). Отмечено улучшение 3-летней ОВ на 3,8% (с 15,9% до 19,7%), а 5-летней – на 2,5% (с 8,3% до 10,8%) при снижении риска смерти на 12% (HR=0,88, 95% CI 0,80-0,97; p=0,009). При этом модифицированная ЛТ существенно увеличивала риск острого эзофагита (III+ степени) с 9 до 19% (p <0,001; OR=2,44), не влияя на гематологическую, легочную и сердечную токсичность. При мелкоклеточном РЛ (2 РКИ, n=685) были получены аналогичные результаты для ОВ (HR=0,87, 95% CI 0,74-1,02, p=0,08) и ВБП (HR=0,88, 95% CI 0,75-1,03, p=0,11) [197, 198].

M. Saunders et al. (n=563; 1997, 1999) разработали режим CHART (непрерывная гиперфракционированная ускоренная ЛТ – continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy), при котором подводится 36 фракций РОД=1,5 Гр три раза в день до СОД=54 Гр всего за 12 дней и сравнили его с обычным режимом фракционирования (СОД=60 Гр / 30F / РОД=2 Гр за 6 недель). Группы были хорошо сопоставимы по возможным прогностическим факторам. Отмечено снижение относительного риска смерти на 24%, что эквивалентно абсолютному улучшению 2-летней выживаемости на 9%: с 20% до 29% (p=0,004, 95% CI 0,63-0,92). Наибольшая эффективность отмечена у пациентов с плоскоклеточным раком (82%), у которых относительный риск смерти снизился на 34% (абсолютное улучшение на 14% через 2 года – с 19% до 33%). В течение первых 3 месяцев тяжелая дисфагия (3+) чаще возникала в группе CHART (19% против 3%). Сделан вывод, что CHART по сравнению с традиционной ЛТ значительно улучшает выживаемость [252, 253].

Логистически более удобный режим CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) с пропуском выходных дней не показал различий в ОВ и ЛК опухоли. В РКИ III фазы CHARTWEL (n=406, 2011) сравнивали режим СОД=60 Гр /40F/ РОД=1,5 Гр/ BID/ 2,5 недели с обычным фракционированием до СОД=66 Гр/33F/ РОД=2 Гр/ 6,5 недель. Было показано, что МВ, ОВ, через 2, 3 и 5 лет существенно не отличались после применения CHARTWEL (31%, 22% и 11%) по сравнению с альтернативной группой (32%, 18% и 7%; HR 0,92, 95% CI 0,75-1,13, p=0,43). Также достоверно не различались показатели ЛК опухоли и отдаленного метастазирования. Анализ выявил значимую тенденцию к улучшению ЛК после использования CHARTWEL по мере увеличения критериев Т или N (p=0,006-0,025) и после неoadьювантной химиотерапии (HR 0,48, 0,26-0,89, p=0,019) [31].

В РКИ 2×2 (n=204; Ball D. et al.; 1999) сравнивали эффективность

синхронной ХЛТ с использованием гиперфракционированного и обычного облучения. Сопоставляли данные режимов СОД=60 Гр/ 30Ф/ 6 недель один раз в день, либо 3 недели два раза в день с одновременным введением карбоплатина, или без него, не обнаружив статистически значимой разницы в частоте местных рецидивов или выживаемости во всех группах. Гематологическая токсичность была значительно выше и продолжительней у пациентов, получавших карбоплатин, а токсичность для пищевода – при ускоренной ЛТ [28].

В исследовании ECOG 2597 С.Р. Belani et al. (2005) две группы пациентов после 2 курсов индукционной ХТ карбоплатин/ паклитаксел получали ЛТ либо в традиционном режиме (64 Гр), либо ускоренный курс (1,5 Гр за фракцию 3 раза в сутки до СОД 57,6 Гр) с двухнедельным перерывом. МВ в группе ускоренного фракционирования оказалась в 1,5 раза выше по сравнению с группой контроля (20,3 против 14,9 мес.), а показатели двух- и трехлетней выживаемости – в 2 раза лучше [34].

В РКИ RTOG 9410 (n=610; III фаза; Curtan W.J. et al.; 2011) сравнивали эффективность 1 последовательного и 2 синхронных режимов ХЛТ: 1) цисплатин/ винбластин/ ЛТ СОД=63 Гр один раз в день, начиная с 50 дня; 2) тот же режим, но ЛТ с 1 дня; 3) цисплатин/ эпопозид/ ЛТ СОД=69,6 Гр/ РОД=1,2 Гр В1Д, с 1 дня. МВ составила 14,6, 17,0 и 15,6 месяцев, соответственно, 5-летняя ОВ – 10%, 16% и 13% (статистически значимо выше у пациентов, получавших синхронную ХЛТ один раз в день, $p=0,046$). При МН 11 лет частота острых негематологических токсических эффектов 3-5 степени была выше при одновременной ХЛТ, но поздние токсические эффекты были одинаковыми. Синхронная ХЛТ с гиперфракционированием до 69,6 Гр по 5-летней ОВ не отличалась от обычной ХЛТ до 63 Гр (13 против 16%, $p=0,46$). Эзофагиты 3 степени при гиперфракционировании встречались вдвое чаще – 45 против 22% ($p < 0,001$). Сделано заключение, что обычное фракционирование должно оставаться стандартом лечения [75].

В публикации М. Soliman et al. (n=163; III фаза; 2013) показано, что режим CHARTWEL по сравнению с традиционной ЛТ повышает эффективность, ЛК (HR=0,54; $p=0,015$), однако уровень местных рецидивов остаётся высоким, что требует эскалации дозы облучения. Опасность локального прогрессирования напрямую связана с величиной GTV при обоих режимах фракционирования, но для CHARTWEL в меньшей степени [270]. Метаанализ 8 РКИ (n=1594, 2016), проведенный группой MAR-LC (The Meta-Analysis of Radiotherapy in Lung Cancer – Collaborative Group) и опубликованный S.E. Schild et al. показал, что проведение модифицированной ЛТ в сравнении с конвенциональной (РОД=1,8-2 Гр; СОД=60 Гр) дало 3-х процентное преимущество в 5-летней выживаемости (HR=0,87, $p=0,009$), увеличивая частоту эзофагитов (HR=2,11, $p=0,001$), не влияя на гематологическую, легочную или сердечную токсичность [257].

3.4. Гипофракционированная лучевая терапия

Гипофракционированная лучевая терапия рассматривается как метод интенсификации дозы, особенно актуальный при функциональной, или технологической невозможности ХЛТ, либо при проведении паллиативного облучения.

Анализ ряда исследований RTOG показал, что продолжительность общего времени лечения (overall treatment time – ОТТ) значимо связана с более низкой выживаемостью, а уменьшить его можно уменьшить за счет гипофракционирования (>2 Гр за фракцию) [109]. Ускоренная гипофракционированная ЛТ позволяет сократить общее время лечения и преодолеть быструю репопуляцию опухолевых клеток [33, 191, 192, 257, 258, 301].

Крупных рандомизированных исследований, напрямую сравнивающих эффективность и безопасность гипофракционированного и классического облучения, немного, соответственно обоснованность многих выводов на этот счет условна. Однако значительное количество публикаций в целом позволяет создать представление о перспективности, непосредственных и отдаленных результатах и возможных осложнениях обсуждаемого режима ЛТ.

G.W. Kramer et. al. провели многоцентровое РКИ (2005; n=297; неоперабельный НМРЛ ША/В; PS=3-4), в котором сравнили эффективность 2 режимов гипофракционирования: СОД=16 Гр /2F / РОД=8 Гр против СОД=30 Гр/10F/ РОД=3 Гр. Эффективность лечения в течение первых 39 недель была одинаковой, однако отдаленные результаты существенно различались (p <0,001). 1-летняя ОВ в группе 30 Гр /10F была значительно лучше, чем в группе 16 Гр /2F – 19,6% (95% CI 14,1-27,3%) против 10,9% (95% CI 6,9-17,3%), p=0,03. 3-летняя ОВ составила 5,6% (95% CI 2,8-11,3) против 1,6% (95% CI 0,4-6,1). Различия в ОВ фиксировались с 15-й недели, достигая 4-11%. Сделан вывод, что фракционированная схема предпочтительнее для паллиативного лечения, поскольку она улучшает выживаемость и приводит к более длительному паллиативному ответу [165].

На основании данных исследования G.W Kramer. et. al. (2005) W.B. van den Hout et. al. (2006; n=297) дополнительно проанализировали соотношения затрат и пользы. Продолжительность жизни с учетом ее качества (quality-adjusted life-years – QALY) составила в группах 30 Гр/10F и 16 Гр/2F – 20,0 против 13,2 недель; разница = 6,8 (95% CI 0,1-13,5 недель, p=0.05), что напрямую было связано с лучшей выживаемостью – 38,1 против 27,4 недель; разница = 10,7 недель (95% CI 0,9-20,6 недель, p=0,03), без статистически значимых различий в отношении средней оценки здоровья (p=0,27). Общие затраты на ЛТ оценивались в 5236 против 2512 долларов, разница = 2724 доллара (95% CI 2501-2947, p <0,001). Увеличение ожидаемой продолжительности жизни на 39% в группе 30 Гр/10F было связано с 30% увеличением затрат, не связанных с ЛТ, но связанных с выживаемостью (11254 против 8651 доллара, p=0,09). Соотношение затрат и пользы для схемы 30 Гр/10F по сравнению со схемой 16 Гр/2F составило 40900 долларов. Сделан вывод, что у пациентов с НМРЛ и неблагоприятным прогнозом расчетное соотношение затрат и пользы для схемы 30 Гр/10F было приемлемым в соответствии с текущими экономическими стандартами. Дополнительные затраты оправдывались не улучшением качества жизни, а ее продолжительностью [302].

J. Belderbos et al. в III фазе РКИ (2007; n=158) сравнивали последовательную и конкурентную ХЛТ (гемцитабин/ цисплатин или ежедневно низкая доза цисплатина + гипофракционированная ЛТ СОД=66 Гр/ 24 фракции / РОД=2,75 Гр в течение 32 дней). Не выявлено существенных различий в МВ (16,2 vs 16,5 мес.), 2-летней ОВ (34 vs 39%), 3-летней ОВ (22 vs 34%) и ВБП. Токсичность

3/4 степени составила: гематологическая 30 vs 6%, острая пищеводная 5 vs 14%, поздняя пищеводная по 4%, пульмониты – 14 vs 18% [35].

F.R. Macbeth et al. (2007) утверждают, что при радикальной ЛТ/ХЛТ, особенно при небольших опухолях (до 4 см) вместо обычного может быть использован режим гипофракционированного облучения до СОД=55-60 Гр/20F/ РОД=2,75-3 Гр. При PS 2-3 целесообразна гипофракционированная ЛТ 10 Гр/1F, при удовлетворительном PS возможные режимы – 16-17 Гр/2F/ РОД=8-8,5 Гр; 30 Гр/10F/РОД=3 Гр; 39 Гр/13F/ РОД=3 Гр; 20 Гр/5F/ РОД=4 Гр. Причем режим СОД=20 Гр/5F/ РОД=4 Гр предпочтителен при угрозе нарастания дыхательной недостаточности, чтобы снизить риск отека облучаемых тканей [184].

Систематический обзор с метаанализом был проведен Fairchild et al. (13 РКИ; n=3473; 2008). Показано, что гипофракционированная паллиативная ЛТ (СОД=35 Гр/10F/ РОД=3,5 Гр) по сравнению с классическим фракционированием позволяет повысить 1-летнюю ОВ – 26,5% против 22% (p=0,002) и улучшить контроль симптомов – 77,1% против 65,4% (p=0,003), при большей частоте эзофагитов – 20,5% против 14,9% (p=0,01) [102].

P.G. Tsoutsou et al. (2008; n=14; PS 0-2) изучали эффективность проведения гипофракционированной ускоренной ХЛТ (СОД=52,5 Гр/ 15 фракций/ РОД=3,5 Гр) с цитопротекцией амифостоном (hyperfractionated accelerated radiotherapy with cytoprotection – НуроARC) в сочетании с винорелбином и липосомальным доксорубицином. Винорелбин вводили в 3 дозах: а) 20 мг/м² каждую неделю (5 пациентов), б) 25 мг/м² трижды каждые две недели (5 пациентов) и с) 30 мг/м² трижды каждые две недели (4 пациента). Нейтропения 3 степени, вынуждающая отсрочить ХТ, отмечена у 2/5 и 2/4 больных в группах б) и с), соответственно. Лучевой эзофагит 2 степени фиксирован у 6/14 пациентов, тяжелых пульмонитов не было. ЧО зарегистрирован у 9/14 пациентов, минимальный ответ у 3/14 и стабилизация заболевания у 2/14. Медиана местной ВБП составила 12 месяцев, а медиана ОВ – 8 месяцев. Сделан вывод, что назначение винорелбина в дозе 25 мг/м² три раза в неделю в сочетании с липосомальным доксорубицином и гипофракционированной ЛТ обеспечивает высокую частоту ответа при приемлемой токсичности [296].

J.I. Tang et al. (2008; n=92) предлагают, определяя режим гипофракционирования паллиативной ЛТ МРНМРЛ, обсуждать этот вопрос с пациентами, доводя до них все преимущества и недостатки схемы, основанные на актуальных данных публикаций. В их исследовании из 2 предложенных вариантов 55% больных предпочли режим более длительного фракционирования (СОД=39 Гр/13F/ РОД=3 Гр), мотивируя это вероятностью большей выживаемости (90%) и лучшего местного контроля (12%). Выбор более короткого режима (СОД=17 Гр/2F/ РОД=8,5 Гр) пациенты объясняли сокращением продолжительности лечения (80%), снижением стоимости (61%) и лучшим контролем симптомов (20%). Итоговый выбор режима фракционирования определял врач-радиотерапевт, в связи с чем у 56% пациентов, выбравших более короткий график, он был изменен на длительный, и только 4% пациентов, выбравших 13-фракционный режим, наоборот на 2-фракционный (p <0,001). Все (100%) пациенты были удовлетворены участием в процессе принятия решений [285].

K. Matsuura et al. (2009; n=10) продемонстрировали эффективность и

безопасность синхронной гипофракционированной ХЛТ (СОД=65-67,5 Гр/ 26F/ РОД=2,5 Гр/ V20=20,2%; карбоплатин/ паклитаксел 5 циклов еженедельно) с включением только пораженных лимфоузлов (IFI) без профилактического облучения (ENI) при НМРЛ IIIA/IIIB. МВ, 1, 2 и 3 летняя ОВ составили 29,5 мес. и 90,0%, 58,3% и 43,8%, соответственно. При медиане наблюдения 18,2 месяца не выявлено прогрессирования в лимфатических узлах. Острой или поздней токсичности ≥ 3 степени не было. В группе с СОД=67,5 Гр и более рецидивов в зоне облучения не отмечено, при меньшей дозе они зафиксированы у 83,3% [196].

S. Bral et al. (2010; n=34) в I/II фазах оценивали возможность эскалации дозы синхронной ХЛТ (дисплатин/ доцетаксел) с использованием спиральной томотерапии (helical tomotherapy – HT) при МРНМРЛ III стадии. Повышение дозы ЛТ за фракцию начиналось с 2 Гр в 4 этапа (dose cohort – DC) на 6% до 2,48 Гр. Различий в острой токсичности не было, при значительном увеличении поздней легочной токсичности в 4 когорте при РОД=2,36 Гр. Была определена максимально переносимая доза (maximum tolerated dose – MTD) в 2,24 Гр за фракцию. Общая частота поздней легочной токсичности составила 21%, а для 1-3 когорт только 13%. Частота местного ответа по КТ достигала 61% [52].

F. Casas et al. (II фаза РКИ; 2011; n=32) представили отдаленные результаты использования индукционной и консолидирующей ХТ (по 2 цикла паклитаксел/ карбоплатин), между которыми проводилась ускоренная синхронная ХЛТ (СОД=61,64 Гр/ РОД=1,8 Гр на основное поле + буст 0,88 Гр с еженедельным паклитакселом). При МН 17,2 месяца (3,8-107 мес.) МВ достигла 16,9 мес., а 5-летняя и 10-летняя выживаемость – 25% и 17,5% соответственно. Среднее время до прогрессирования заболевания было 9,5 мес., а БРВ – 21% через 5 и 10 лет. Среднее время до локального прогрессирования составило 14,6 мес., а 5-10-летняя ВП составила 35,7%. Среднее время до отдаленного метастазирования достигало 17,5 месяцев. У 1 (3,1%) пациента зафиксирована токсичность 5-й степени (легкие) и ещё у 1 токсичность 4-й степени (лейкопения). Авторы заключили, что лечение показало хорошие результаты с приемлемой токсичностью [62].

В представленном G. Rodrigues et al. руководстве ASTRO (2011) и международном консенсусе (2012; n=3708; 15 РКИ III фазы, 9 консенсусов и 5 систематических обзоров) показано, что метаанализы РКИ не продемонстрировали существенных преимуществ в выживаемости при назначении более фракционированных схем ДЛТ с высокими биологическими дозами. На основе актуальных литературных данных авторы делают вывод о большей эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ (например, 30 Гр/10 фракций и более). Если целью лечения является облегчение симптомов, подходят короткие схемы фракционирования (включая 1- или 2-фракционные схемы), поскольку они обеспечивают сопоставимую эффективность и меньшую токсичность, более удобны и требуют меньших затрат ресурсов [242].

L. Reveiz et al. в 2012 г. опубликовали Кохрановский систематический обзор (14 РКИ; n=953), явившийся обновленной версией обзора 2008 года и позволивший заключить, что при проведении паллиативной ДЛТ для контроля симптомов многие авторы рекомендуют использовать лечение короткими курсами (например, 10 Гр за 1 фракцию или 16-17 Гр за 2 фракции), а у пациентов с хорошим функциональным статусом можно использовать схемы с более

высокими дозами (например, 36 Гр в 12 фракциях по 3 Гр) [239].

В публикации Q. Lin et al. (РКИ; I фаза; 2013; n=13; НМРЛ III стадии) описаны результаты проведения синхронной ускоренной гипофракционированной ХЛТ (3D-конформная ЛТ; РОД=3 Гр/ 5 раз в неделю; винорелбин/ карбоплатин) с эскалацией дозы (+3 Гр) до появления дозолимитирующей токсичности (dose-limiting toxicity – DLT) в 3 этапа: 66, 69 и 72 Гр. Полный ответ достигал 23,1% (3/13), частичный винорелбин 61,5% (8/13), стабилизация составила 15,4% (2/13), случаев прогрессирования не было, общая частота непосредственных ответов оказалась 84,6% (11/13). Медиана ВБП составила 12 месяцев, 1 летняя ВБП – 49,4%. Все 4 случая DLT зафиксированы в группе 72 Гр: 2 эзофагита 3 степени, 1 пневмонит 3 степени и 1 нейтропения 4 степени. Соответственно, СОД=69 Гр признана в качестве максимально переносимой дозы (MTD). Летальных исходов, связанных с лечением, не было [180].

В I фазе исследования, описанного A. Bearz et al. (2013; n=37; МРНМРЛ/N2-N3; PS ECOG 0-1) проводилась индукционная ХТ (3 цикла цисплатин/ доцетаксел), затем синхронная ХЛТ (томотерапия, СОД=60 Гр/25F/ РОД=2,4 Гр/ 5 недель; доцетаксел 1 раз в неделю). Не было зарегистрировано тяжелой степени гематологической токсичности, пульмонитов и поздней пищевой токсичности. Лейкопения 2 степени была у 2 пациентов, эзофагит 2 степени у 7/33 пациентов (21%) и 3 степени у одного (3%). Даже при эскалации дозы доцетаксела (3+3 с 10 мг/м² в неделю) до 38 мг/м² в неделю не достигнута DLT. По данным ПЭТ-КТ у 28 пациентов (85%) отмечен частичный ответ, у 2 пациентов (6%) – прогрессирование заболевания, у 2 пациентов – стабилизация (6%). Медиана ВБП составила 20 мес., а медиана ОВ – 24 мес. [33].

В ретроспективном анализе Z.F. Zhu et al. (2014; n=68; нерезектабельный МРНМРЛ) сопоставлялась эффективность последовательной ускоренной гипофракционированной ХЛТ (2 цикла винорелбин/ цисплатин, затем ЛТ в 2 этапа без перерыва – СОД=50 Гр/20F/ РОД=2,5 Гр + 5-6F РОД=3 Гр до СОД=65-68 Гр; средняя BED=83,7 Гр; $\alpha/\beta=10$ Гр) и синхронная ХЛТ с обычным фракционированием (доцетаксел/ цисплатин; ЛТ СОД=60-66 Гр/30-33F/ РОД=2 Гр; BED=76,4 Гр). Различий в выживаемости не было. В группе гипофракционирования МВ, 2- и 4-летняя ОВ составили 19 месяцев, 38,2% и 23,5%, а в группе синхронной ХЛТ (РОД=2 Гр) – 19 месяцев, 44,1% и 19,6%. Существенных различий в ВБП, частоте локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов не установлено. Пищеводная и общая токсичность были более выражены в группе синхронной ХЛТ, различий в легочной токсичности не было [329].

В ретроспективном исследовании E.J. van Reij et al. (2014; n=319; 4D-ХЛТ; IGRT; IMRT) выполнен анализ эффективности синхронной ХЛТ (n=190; 90% классическим фракционированием РОД=2 Гр) в сравнении с последовательной (n=90; 88% гипофракционирование РОД=2,6/22-25F и 3 Гр/13-15F). Средняя СОД составила 59,8 Гр (BED₁₀=75,3 Гр). При медиане наблюдения 73,5 мес. медиана ОВ достигала 18,6 мес. при синхронной ХЛТ vs 17,4 мес. при последовательной (p=0,78). 11-месячная выживаемость только при ЛТ (39/319) была значительно меньше (p=0,006). Отмечена низкая ОВ при объеме PTV ≥ 700 см³ (OR 2,68, 95% CI 1,43-5,02, p <0,002) [308].

J. Maguire et al. (II фаза РКИ SOCCAR; 2012; n=130) привели данные резонансного исследования, в котором сравнивалась гипофракционированная конкурентная ХЛТ с последовательной (СОД=55 Гр/ 20F/ РОД=2,75 Гр/ 4 недели/ V20 <30%/ <12 см пищевода в РТВ; цисплатин/ винорелбин) при неоперабельным НМРЛ III стадии (PS 0-1; FEV1/ОФВ1 \geq 1 л; TLCO \geq 50%). МВ составила 27,4 мес. в группе синхронной ХЛТ против 18,6 месяца в последовательной, 2-летняя выживаемость – 54% против 42%, локальные рецидивы 10% против 22%. Токсичность была приемлемой и одинаковой в обеих группах. Качество жизни существенно не отличалось. Авторы продемонстрировали возможность использования гипофракционирования при обоих подходах, с большей эффективностью при синхронной ХЛТ [191]. Дальнейший анализ полученных данных (Maguire J. et al., 2014) показал, что смертность, связанная с лечением, составила: 2,9% (95% CI 0,36-10,2%) и 1,7% (95% CI 0,043-9,1%) для одновременной и последовательной групп, соответственно (RR 1,25; 95% CI 0,55, 2,84). Токсичность не различалась: эзофагит \geq 3-й степени – 8,8% против 8,5% (RR 1,02; 95% CI 0,58, 1,79). ОВ – (HR=0,92; 95% CI 0,60-1,39; p=0,682). Двухлетняя ОВ составила: 50% против 46% (RR 1,06 (95% CI 0,77, 1,46) для синхронной и последовательной ХЛТ. Сделан вывод, что стратегия минимизации эффектов быстрой репопуляции с использованием ускоренной гипофракционированной ХЛТ осуществима и безопасна [192].

В исследовании К.Д. Westover et al. (n=55; 2015; НМРЛ II-IV ст., ECOG \geq 2, при невозможности синхронной ХЛТ) проводилась высококонформная гипофракционированная ЛТ – 15 фракций до СОД 50, 55 и 60 Гр. При МН 12,5 месяцев медиана ОВ составила 6 месяцев без существенных различий между уровнями доз (p=0,59). Зарегистрировано 93 нежелательных явления (НЯ) \geq 3 ст., 39 летальных исходов. Не установлено связи между размером фракции и токсичностью (p=0,24). Сделан вывод, что конформная гипофракционированная ЛТ СОД=60 Гр/15F/ РОД=4 Гр хорошо переносится и является реальной альтернативой у пациентов с низкими функциональными резервами [316].

R. Stevens et al. в Кохрановском систематическом обзоре 2015 г. (14 РКИ; n=3576 пациентов; обновленный вариант версий 2001/2006/2008 гг.), посвященном эффективности паллиативной ЛТ при НМРЛ констатируют, что успешно используется ДЛТ с различными режимами фракционирования (19 видов – от 10 Гр/1F до 60 Гр/30F в течение шести недель) (таблица 1). Метаанализы РКИ не продемонстрировали существенных преимуществ в выживаемости при назначении более фракционированных схем с высокими биологическими дозами (таблица 2). Данные признаны адекватными для 56% пациентов, при умеренной гетерогенности (I2=23%). Существенных различий в КЖ у пациентов при использовании различных режимов ЛТ не наблюдалось. Авторы делают вывод 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; 60 Гр/ 25F/ РОД=2,4 Гр; 55 Гр/ 20F/ РОД=2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15F/ РОД=3,5 Гр), которые следует тщательно планировать, соблюдая ограничения на органы риска, в частности на спинной мозг. Одной из наиболее практичных схем является 16 Гр/2F (BED10=29; BED25=21; BED1, 7=91) [277].

Таблица 1

Зависимость результатов лечения от фракционирования при паллиативной ЛТ
 МР НМРЛ, адаптировано из R. Stevens et al. [277]

Параметр	Меньше фракций	Больше фракций	95%CI	n
1-летняя ОВ WHO PS 0-1	25,6% (9,4-45,7%)	33,3% (11,4-46,2%)		1081 (8 РКИ)
1-летняя ОВ WHO PS 2-4	14,6% (1,3-29,5%)	17,5% (9,1-28,6%)	RR 0,96 (0,91-1,02)	911 (7 РКИ)
Эзофагит (3-4 степень)	22,3% (0-50%)	25,7% (0-56%)	RR 1,23 (0,81-1,87)	1301 (8 РКИ)
Лучевая миелопатия (любой степени)	0,30% (0-1,4%)	0,38% (0-1,61%)	RR 1,29 (0,37-4,51)	2663 (11 РКИ)
Лучевой пневмонит (любой степени)	3,9% (2,8-6%)	2,4% (1,6-4%)	RR 0,62 (0,23-1,66)	533 (3 РКИ)

Таблица 2

Режимы облучения и биологически эффективные дозы – BED
 (адаптировано из R. Stevens et al. [277])

Схема облучения	Исследование	BED(10)	BED(25)	BED(1,7)
60 Гр/39F/6W	Nestle 2000	72	65	131
50 Гр/25F/5W	Reinfuss 1999, Sundstrom 2004	60	54	109
45 Гр/15/3,5W (4 раза в неделю)	Abratt 1995	59	50	109
45 Гр/18F/3,4W	Teo 1988	56	50	111
40 ГР/10F/4W (split)	Reinfuss 1999, Simpson 1985	56	46	134
42 Гр/15F/3W	Sundstrom 2004	54	47	111
39 Гр/13F/2,4W	MRC 1996	51	44	108
40 Гр/20F/4W	Simpson 1985	48	43	87
36 Гр/12F/2,3W	MRC1996	47	40	100
35 Гр/10F/2,2W (4 раза в неделю)	Abratt 1995	47	40	107
32 Гр/16F/10 дней (дважды в день)	Nestle 2000	38	35	70
31,2 Гр/4F/4W (1 раз в неделю)	Teo 1988	55	41	174
30 Гр/10F/2W	MRC 1991, Simpson 1985, Kramer 2005, Erridge 2005	39	34	83
27 Гр/6F/2W (3 раза в неделю)	MRC 1991	39	32	98
22,5 Гр/5F/5 дней	Rees 1997	33	27	82
20 Гр/5F/5 дней	Senkus-Konefka 2005, Bezjak 2002	28	23	67
17 Гр/2F/8d	MRC 1991, MRC 1992, MRC	31	23	102

(еженедельно)	1996, Rees 1997, Sundstrom 2004			
16 Гр/2F/8d (еженедельно)	Senkus-Konefka 2005, Kramer 2005	29	21	91
10 Гр/1F/1 день	MRC 1992, Bezjak 2002, Erridge 2005	20	14	69
F – количество фракций; W – неделя				

В обзоре S.E. Schild, E.E. Vokes (2016), посвященном путям улучшения комбинированной терапии НМРЛ III стадии обсуждаются вопросы эффективности использования гипофракционированной ХЛТ. Данные о некоторых проспективных РКИ в этом отношении представлены в таблице 3, а результаты их признаются многообещающими [257].

В РКИ, представленном van den Heuvel M.M. et al. (2014; n=102; II и III стадии НМРЛ) проводилась ускоренная гипофракционированная ХЛТ (СОД=66 Гр/ 24F/ РОД=2,75) с синхронной ХТ (ежедневный цисплатин 6 мг/м²) ± еженедельный цетуксимаб (400 мг/м²). Медиана наблюдения составила 29 месяцев, частота ЛК – 84% против 92% в группе цетуксимаба (p=0,36). Однолетний локальный интервал без прогрессирования и ОВ достигали 69% и 82% против 73% и 71% (p=0,39 и p=0,99). Сделан вывод о том, что добавление цетуксимаба не повышало эффективность лечения, увеличивая токсичность [301]. Дальнейший анализ этих данных (РКИ NTR2230; 2015; Walraven I. et al.) подтвердил, что цетуксимаб не повлиял на отдаленные результаты. МВ и 5-летняя ОВ в группе ХЛТ составили 33 месяца и 37% соответственно [311].

Систематический обзор T.S. Kaster et al. включил 33 исследования гипофракционированной ЛТ с количеством фракций 15-35, дозами за фракцию 2,3-3,5 Гр, СОД от 45-85,5, в 15 из них проводилась синхронная ХЛТ. 2-летняя общая выживаемость достигала 18-42% при умеренной линейной зависимости от BED10: на каждый 1 Гр увеличения – абсолютное улучшение ОВ на 0,36-0,70%. В целом острая пищеводная и легочная токсичность составили 1,9% и 1,2% соответственно, поздняя токсичность – 1,4% и 6,9%. При синхронной ХЛТ эти показатели достигали для острой токсичности 14,9% и 7,9%, а поздней – 6,6% и 12,2%. 2-летняя ОВ при синхронной ХЛТ с гипофракционированием составила 24-58% [156]. В проспективное наблюдательное исследование N.R. de Dios et al. (2017; n=83; 3D-ЛТ; IFI; СОД=66 Гр/24F/ РОД=2,75 Гр; BED10=84 Гр) включены больные с НМРЛ I-II стадии (n=51), не подходящие для хирургического лечения/СТЛТ и НМРЛ III стадии (n=32) с противопоказаниями к синхронной ХЛТ. Всем пациентам выполнена ПЭТ-КТ с 18ФДГ. При медиане наблюдения 42 месяца медиана ОВ достигала 23 мес., медиана опухоль-специфической выживаемости – 36 мес., 2-летняя ОВ – 37%. При многомерном анализе PS (HR=4,14, p=0,0001), стадия (HR=2,51, p=0,005) и уровень SUVmax (HR=1,04, p=0,04) были независимыми факторами риска снижения ОВ. Тяжелой острой или поздней токсичности не зафиксировано [79].

Перспективные РКИ-эффективности гипофракционированной химиолучевой терапии
(адаптировано из Schild S.E., Vokes E.E., 2016 [257] и дополнено)

Автор, год	Число больных / стадии	Химиотерапия	ЛТ СОД / фракции	Фаза РКИ	МВ (мес.)	Результаты
Belderbos J. et al., 2007	158/І-ІІІ	IND GEM/CIS, затем ЛТ по сравнению с ежеднев- ным CIS во время ЛТ	66 Гр/24 РОД=2,75 Гр	3	16,2 против 16,5	Выживаемость не различалась. Токсич- ность НЕМЕ выше в SEQ группе. Эзофа- гиты выраженной в синхронной группе.
Tsoutsou P.G. et al., 2008	14/ІІІ-ІV	VINO и липосомальный DOXO с эскалацией VINO	52,5 Гр/15F РОД=3,5 Гр	1	8	Приемлемая переносимость отмечается при дозе VINO ≤ 25 мг/м ² .
Bral S. et al., 2010	34/ІІІ	CON DOCE/ CIS	60 Гр/ 30F – 74,4 Гр /30F	1/2	17,9	MTD=67,2 Гр/30F при РОД=2,24 Гр
Matsuura K., 2009	10/ІІІ	Еженедельно CARBO/ паклитаксел	62,5-70 Гр, ме- диана: СОД=65 Гр РОД=2,5 Гр	2	27,5	При дозе 67,5 Гр и выше не было локаль- ных рецидивов. Токсичности 4/5 степени не было.
Casas F. et al., 2011	32/ІІІ	Паклитаксел/ CARBO затем ЛТ, затем Паклитак- сел/ CARBO	61,64 Гр/23F/ РОД=2,68 Гр	2	16,9	Приемлемая токсичность: 1-4 степени НЕМЕ и 1-5 степени не НЕМЕ
Maguire J. et al., 2012, 2014	130/ІІІ	CON по сравнению с SEQ CIS/VINO	55 Гр/20F РОД=2,75 Гр	3	24,3 (con) 18,4 (seq)	Приемлемая токсичность. Местные реци- дивы 10% в группе CON и 22% в группе SEQ. Качество жизни не отличалось.
Lin Q. et al., 2013	27/ІІІ или РЕК	CON VINO и CARBO	66, 69 и 72 Гр / РОД=3 Гр	1	13	MTD=69 Гр
Van den Heuvel M.M. et al., 2014 and Walraven I. et al., 2015	102	CON CIS (группа А) по сравнению с CON CIS + цетуксимаб (группа В)	66 Гр/24F РОД=2,75 Гр	2	33 мес. (А) и 30 мес. (В)	Цетуксимаб не улучшал выживаемость, но увеличивал токсичность.
Bearz A.	37	IND CIS + DOCE	60 Гр/25F	1	24 из 33	CON еженедельная DOCE и томотерапия

Автор, год	Число больных / стадии	Химиотерапия	ЛТ СОД / фракции	Фаза РКИ	МВ (мес.)	Результаты
et al., 2013		Затем CON DOCE в возрастающих дозах	<u>РОЛ=2,4 Гр</u>		пациентов завершили лечение	возможны, и даже при DOCE в дозе 38 мг/м ² / в неделю ограничивающей токсичности не было.

CIS – cisplatin; DOCE – doxorubicin; CON – concurrent (одновременно); GEM – gemcitabine SEQ – sequential (последовательно); IND – Induction (индукционная); VINO – vinorelbine; SHEMAO – химиотерапия; NEMEM – гематологический; RCT's, randomized controlled trials (рандомизированные клинические исследования); F – фракция.

В публикации P. Iyengar et al. (РКИ; III фаза; 2021; n=103; НМРЛ II/III стадии) проводились гипофракционированная (СОД=60 Гр / 15F / РОД=4 Гр; IGRT) и конвенциональная ДЛТ (60 Гр/30F) при противопоказаниях к синхронной ХЛТ. Статистически значимой разницы в 1-летней ОВ не было – 37,7% (95% CI, 24,2-51,0%) против 44,6% (95%CI, 29.9-58.3%) – p=0.29, как и в медиане ОВ, ВБП, времени до локального рецидива, отдаленного метастазирования и частоте токсических эффектов ≥ 3 степени [150].

Систематический обзор C. Fleming et al. (2016; 103 публикации; 6 исследовательских протоколов), обобщил данные о токсичности при гипофракционированной ЛТ: только 3D/IMRT; 5F в неделю, РОД ≤ 5 Гр; без перерывов и предшествующего облучения. Констатируется, что при стандартном режиме 60 Гр/30F 5-летняя выживаемость при МРНМРЛ остается в пределах 10-15%. При интерпретации ограничений доза-объем (dose-volume-constraints – DVC) имеют значение такие факторы, как поправки на неоднородность, технология облучения, алгоритм расчета дозы, количество фракций и ограничения на ОАР. При дозах выше 80 Гр EQD2 может наблюдаться критическая токсичность (кровотечения, пищеводные свищи, бронхиальные стенозы). Общая частота острой легочной токсичности ≥ 3 степени при последовательной ХЛТ составила 2,9% (15/516), поздней – 4,7% (24/516), а при синхронной ХЛТ – 6,3% (10/158) и 10,1% (16/158) соответственно. Общая частота острой пищеводной токсичности ≥ 3 степени при последовательной ХЛТ составила 3,8% (25/663), поздней – 0,9% (6/663), а при синхронной ХЛТ – 10,7% (20/187) и 4,7% (17/358) соответственно. В 3 исследованиях синхронной ХЛТ констатируется только общая легочная токсичность ≥ 3 степени у 3,3% (13/400) больных и пищеводная – у 10% (40/400) [109].

Режим умеренного гипофракционирования (СОД=55 Гр/20F/ РОД=2,75 Гр/ 1 раз в сутки/ 4 недели) широко распространен в Великобритании. M. Brada et al. (2022) провели анализ эффективности его использовании в сравнении с обычным фракционированием (60-66 Гр/ 30-33F) на основании данных Public Health England у больных с НМРЛ I-III стадий (n=2692; 2 Гр/Ф и n=9181; 2,75 Гр/Ф). В когорте гипофракционирования МВ составила 25 мес. по сравнению с 29 мес. в группе классического облучения (HR=1,16, p=0,001). Авторы заключают, что обычные схемы фракционирования должны оставаться стандартом лечения [46].

Рекомендации GRADE (Merlotti A. et al., 2021) Итальянской ассоциации лучевой терапии и клинической онкологии (Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology – AIRO) на основе актуальных публикаций и 5 крупных исследований (SOCCAR; Bral S. et al.; Zhu Z.F. et al., van Reij E.J. et al.; de Dios N.R. et al.) гласят: «у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии сочетание последовательной химиотерапии и умеренно гипофракционированной ЛТ не следует рассматривать в качестве альтернативы традиционной синхронной ХЛТ» [204].

Таким образом, однозначного мнения о целесообразности проведения, эффективности и безопасности гипофракционированного облучения при МРНМРЛ пока не сформировано. В основном его используют при паллиативной ЛТ у пациентов, которым не показано проведение синхронной ХЛТ в обычном режиме.

Многие авторы утверждают, что гипофракционированная ЛТ экономит ресурсы, снижает затраты на лечение, оптимизирует логистику. По данным большинства исследований она улучшает, либо не снижает выживаемость, не увеличивая токсичность, снижая риск лимфопении и подавление иммунной системы. Соответственно, метод перспективен при сочетании ЛТ с иммунотерапией. Гипофракционирование является методом выбора при инфекционных пандемиях для ускорения сроков лечения. Новые технологии (MR-LINAC, протонная и адаптивная ЛТ) позволяют надеяться на более широкое использование этого режима и повышение его эффективности.

В то же время основные авторитетные организации – NCCN, NICE, AIRO, консенсусная конференция ESMO, руководящие принципы AIOM, рекомендации ASCO и ASTRO пока не рассматривают гипофракционированную ЛТ качестве альтернативного классическому фракционированию варианта лечения. Утверждается, что имеющиеся данные недостаточно убедительны для окончательных выводов [204].

Разумным будет согласиться с мнением, высказанном на 2 согласительной конференции ESMO по раку легкого (Eberhardt W.E. et al., 2022) о том, что опыт мультидисциплинарной команды в лечебном центре, вероятно, имеет большее значение для общего результата лечения пациента, чем конкретное соблюдение протокола [94, 95].

3.5. Сроки лечения и использование расщепленных (сплит) курсов облучения

Эффективность лечения несомненно зависит от его своевременности. По данным разных авторов оптимальное время полного курса ЛТ при обычном фракционировании в среднем составляет 45-60 дней [213]. W.J. Mackillop et al. (1996) продемонстрировали, что время удвоения плоскоклеточного рака легкого, оцененное на биологической модели, определяет риск снижения локального контроля при ЛТ на 0,31% ежедневно [190]. Ряд исследований показал реально существующий риск прогрессирования опухоли на фоне индукционной ХТ до начала этапа ЛТ. Кохрановский метаанализ, включивший 4 РКИ, опубликованный D. De Ruyscher (2006), при анализе факторов, влияющих на прогноз выживаемости, показал, что наиболее важным оказалось время от старта любого лечения до окончания ЛТ – SER (Start any treatment before the End of Radiotherapy). При длительности SER менее 30 дней 5-летняя выживаемость превышала 20%, значимо уменьшаясь по мере его возрастания на $1,83 \pm 0,18\%$ каждые 7 дней (OR=0,62; 95% CI:0,49-0,80; $p=0,003$) [83]. По данным H.J. Feldmann потери дозы за каждый день перерыва составляют 0,4-0,8 Гр [106].

В тесной связи с фактором времени находятся и феномены, обусловленные проведением *сплит-курсов ЛТ (split-course radiotherapy – SCR)*, подразумевающих облучение с перерывом (расщепленные, или разделенные курсы). Основная причина перерывов в лучевом лечении – лучевые реакции и осложнения, реже – технические проблемы.

Однако существует и мнение о целесообразности проведения

преднамеренных перерывов в лечении по принципиальным соображениям. Классический сплит-курс – это использование ежедневных фракций по 2 Гр в течение 2-3 нед. с перерывом 2-4 нед., предпринимаемым для восстановления нормальных тканей, и последующим продолжением лечения по той же схеме до запланированной СОД.

Главными вопросами при изучении этого феномена остаются: 1) необходимость компенсирования перерывов более высокими дозами; 2) максимальная продолжительность перерыва, не требующая компенсации; 3) размер приращенной дозы; 4) целесообразность считать выходные дни перерывом [91].

Касааясь истории вопроса, можно отметить, что достаточно давно известно – использование зависимости доза-время является перспективным радиобиологическим направлением оптимизации ЛТ [91]. Одним из первых об этом заявил еще в 1959 г. P.W. Scanlon [256]. В 1963 г. на консенсусном симпозиуме по продолжительности лечения и фракционированию (Symposium on Protraction and Fractionation – consensus) было заявлено, что длительное лечение (6 недель и более) необходимо для сохранения нормальной ткани и существенно влияет на контроль над опухолью [60]. В 1964 г. D.K. Sambrook et al. предположили, что первый этап облучения уменьшает опухоль, улучшает васкуляризацию и реоксигенацию гипоксических опухолевых клеток, делая их более восприимчивыми ко второму этапу [250]. В 1969 г. F. Ellis предложил математическую модель, исходя из которой общее время лечения не влияет на контроль опухоли, а нормальная ткань лучше регенерирует и переносит более высокие дозы при более длительном и/или интервальном облучении [96]. Многие авторы считали, что при расщепленном курсе улучшается переносимость лечения, особенно в случаях, когда острые лучевые реакции препятствуют проведению непрерывного курса. Была предложена величина интервала в лечении в 10-14 дней с учетом того, что репопуляция выживших клоновых клеток начинается в начале 3-й недели.

В исследовании К. Науакэва (1992), основанном на данных облучения 185 пациентов (60 Гр/ РОД=2 Гр) в 2 этапа с интервалом 2-3 недели за фракцию 5-летняя выживаемость составила 16% в сплит-группе и 13% в группе непрерывной ЛТ. Причем у 33 пациентов (22,8%) удалось уменьшить поля облучения [138].

Однако позже произошла существенная ревизия этих подходов. В настоящее время большинство исследований, посвященных этой теме, свидетельствует, что с точки зрения противоопухолевого эффекта оптимален непрерывный курс облучения. При расщеплении курса лучевого лечения средняя потеря в показателях ЛК составляет 1-2% в день, а компромисс между дозой и временем достигает 0,4-0,8 Гр в день. Интерпретация этих данных на современном этапе заключается в активной пролиферации и быстрых темпах репопуляции опухолевых клонов после 3-4 недель ЛТ что соответствует удвоению клоногенности в срок от 3 до 3,5 дней. Высокодифференцированные (например, плоскоклеточные) опухоли больше выигрывают от ускорения ЛТ за счет остаточных компенсаторных возможностей репопуляции нормальной ткани. Влияние сплит-курсов на локальный контроль при недифференцированных карциномах менее выражено (особенности репопуляции) [106].

Первое сообщение о том, что по сравнению с непрерывным курсом лечения расщепленный дает худшие результаты в случае отсутствия коррекции разовой очаговой и общей дозы для компенсации перерыва в лечении, было опубликовано R.R. Million, R.C. Zimmerman в 1975 году [207]. Позднее Budhina et al (1980) подсчитали, что доза, необходимая для компенсации перерыва, составляет примерно 0,5 Гр в день [57]. В сообщении Overgaard et al (1988) утверждается: для того, чтобы достичь равной степени радикальности лечения, 3-х недельный перерыв в терапии требует увеличения РОД на 0,11-0,12 Гр (т.е. 0,5-0,6 Гр в день) [217]. В работе показано, что при величине РОД 2 Гр за трехнедельный перерыв количество клоногенных клеток удваивается в 4-6 раз, при этом время их удвоения приближается к 3,5-5 дням.

Наиболее детальный анализ дозового эквивалента для регенерации в процессе фракционированной лучевой терапии был произведен В. Maciejewski et al. (1987) [185] и R.H. Withers et al. (1988) [318]. Их исследования показывают, что после различной продолжительности отставания во фракционированной ЛТ выживающие клоногенные клетки развивают настолько высокие темпы репопуляции, что для их компенсации каждый дополнительный день лечения требует прибавки примерно 0,6 Гр. Данная величина дозового эквивалента репопуляции в процессе ЛТ близка к полученной при анализе расщепленного курса [113, 114, 115].

J.F. Fowler, M.J. Lindstrom (1992) на основании 12 нерандомизированных ретроспективных исследований пришли к выводу, что вероятность ЛК опухоли значительно снижается при увеличении общего времени лечения на 14% в неделю [114]. Позже F. Fowler et al. (2006) показали, что выживаемость снижается на 1,6% в день, если общее время лучевой терапии превышает 6 недель [113].

В статье J.D. Cox et al. (1993) анализ баз данных RTOG 8311, 8321, 8403 (1983-1989 гг.; ЛТ при НМРЛ III стадии; n=1244; СОД $\geq 69,6$ Гр; РОД=1,2 Гр два раза в день) обнаружил, что длительное время лечения было достоверно связано с ухудшением ЛК и выживаемости. 2- и 5-летняя выживаемость составили 24% и 10% для облученных непрерывно против 13% и 3% у пациентов с перерывом. Причем для пациентов с благоприятными прогностическими параметрами (PS 90-100, потеря веса $\leq 5\%$, N0-2) эти показатели составили 33% и 15% против 14% и 0%, при отсутствии различий у больных с неблагоприятным прогнозом, что свидетельствует о потенциальной возможности использования расщепления у функционально скомпрометированных пациентов [73].

Позже J.F. Fowler et al. (2000), на основе данных исследования J.D. Cox et al. показали, что у пациентов с МРНМРЛ 1-летняя и 3-летняя выживаемость составили 56% и 17% при непрерывной ЛТ по сравнению с 37% и 1% для пациентов с задержками в лечении более 5 дней ($p=0,0001$), т.е. потери в выживаемости составляют 19% и 16% в 1 и 3 года. Потери в 1-летней выживаемости в группе благоприятного прогноза составили 12%, у скомпрометированных – 25% и в среднем – 18,5% (таблица 4), при медиане задержки 11 дней (14-25). Среднее снижение показателей выживаемости, связанное с любыми задержками более 5 дней, составило 19%. Таким образом, средняя скорость потерь выживаемости составила 19% / 11 дней = 1,7% в день.

Таблица 4

Выживаемость с задержкой в 5 и более дней и без нее у пациентов, получающих не менее 69,6 Гр при НМРЛ (адаптировано из Cox et al., 1993 [73] и Fowler J.F., 2000 [115])

Наличие неблагоприятных признаков	Наличие задержек в лечении	N		Выживаемость – % (лет)				p
		Пролечено	Умерло	1	2	3	5	
А. Пациенты без неблагоприятных признаков*	Без задержек	179	152	64%	33%	24%	15%	p=0,04
	С задержкой	21	20	52%	14%	5%	0	
	Разница (потеря в выживаемости)			12%	19%	19%	15%	
В. Пациенты с 1 неблагоприятным признаком*	Без задержек	136	122	53%	22%	13%	8%	p=0,002
	С задержкой	29	29	28%	3%	0	0	
	Разница (потеря в выживаемости)			25%	19%	13%	8%	
*Неблагоприятные признаки – KPS<90; потеря массы 5%, N3.								

В исследовании M. Machtay et al. (2005) обобщены данные 3 проспективных исследований (RTOG 91-06, 92-04 и 94-10), в которых проводилась синхронная ХЛТ (n=474) с медианой наблюдения 6,1 года. Время лечения соответствовало протоколу у 387 (82%), тогда как у 87 пациентов (18%) продолжительность лечения была увеличена (более чем на 5 дней). МВ была несколько лучше у пациентов, завершивших лечение вовремя (19,5 месяцев против 14,8 месяцев; p=0,15). 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 28% и 23% соответственно (p=0,15), а 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 17% и 14% (p=0,085). В многофакторном анализе увеличение времени лечения как непрерывной переменной, было статистически значимо связано с худшей ОВ (HR=1,02; 95% CI: 1,003-1,03; p=0,01) и ВБП (HR=1,02; 95% CI: 1,002-1,02; p=0,02), с увеличением риска смерти на 2% на каждый продленный день. Для 10-дневного увеличения срока лечения отношение рисков смерти (hazard ratio of death) составило HR=1,17 (95% CI: 1,03-1,33), а прогрессирования – HR=1,16 (95% CI: 1,02-1,32) [188]. В то же время многие исследователи призывают к дифференцированному подходу при решении вопроса о возможности использования сплит-курсов. Так, H. Willers et al. (1998) не обнаружили влияния продолжительности перерыва при облучении в 2 этапа на результаты ЛТ МРНМРЛ (n=229) с классическим фракционированием (70 Гр: 40/50+20/30 Гр). 5-летняя выживаемость при лечении 7-11 недель оказалась 4%, 12 недель – 6% и более 12 недель – 8% [317].

По данным метаанализа H.H. Dubben et al. (2001), включившего 2112 пациентов из 13 РКИ (564 опухоли головы и шеи, 842 опухоли легких и бронхов, 549 опухоли малого таза, 157 опухолей пищевода) не обнаружено статистически значимых различий в показателях выживаемости, локального контроля опухоли, лучевых реакций и осложнений. Авторы связывают такие результаты с методологическими недостатками исследований. Комментируя вышеупомянутое исследование Fowler et Lindstrom, авторы пришли к выводу, что: 1) его результаты во 48

многим обусловлены «...сознательным или бессознательным отбором пациентов»; 2) невозможно отделить эффекты интересующей переменной от нежелательных, возможно, смешивающихся переменных; 3) в исследовании не рассматривался нормальный тканевой ответ; 4) невозможно сделать достоверных выводов о терапевтическом выигрыше [91].

Далее, Н.Н. Dubben et al. (2001) предположили, что в отношении сплит-курсов существует предвзятость публикаций (Publication Bias), проанализировав 77 исследований из базы данных Medline и сопоставив доли работ с негативными и позитивными результатами в зависимости от года публикации, сформировав группы по 5 лет (95% CI; $p < 0,000002$; ≤ 1982 vs > 1982 ; χ^2). Резюмируя полученную информацию, ученые констатировали, что: 1) негативные или аналогичные по выживаемости исследования с меньшей вероятностью будут опубликованы, особенно в журналах с высоким импакт-фактором; 2) одновременно с изменением радиобиологических представлений о концепции доза/время «чудесным» образом изменялись и результаты исследований; 3) очевидно, что истинный эффект перерыва в лечении не может измениться со временем от положительного к отрицательному; 4) изменение результатов лечения, зависящее от времени, скорее всего, связано с предвзятостью публикаций; 5) нельзя ожидать получения релевантной научной информации от переоценки ранних работ или проведения метаанализа этих исследований (в основном нерандомизированных и ретроспективных). Конкретно для НМРЛ результаты ЛТ оказались такими же, как и для всей изученной совокупности [91]. Отмечена неоднородность, статистическая некорректность и неоднозначность, из 9 основных РКИ оставлено 3 (Holsti L.R. 1969, $n=208$; Holsti L.R., Mattson K., 1980, $n=363$; Routh A., 1995, $n=271$), а отношения шансов (odds ratios) были 0,73-1,18, т.е. различия статистически незначимы [143, 144, 248].

S.K. Metcalfe et al. (2010) на основе собственных данных ($n=140$) считают, что использование расщепленных курсов возможно у пациентов, неспособных перенести обычную непрерывную ЛТ, особенно при проведении паллиативного облучения и осложненном течении РЛ (угроза кровотечения, компрессия органов средостения). В частности, авторы использовали начальную СОД 25 Гр в 10 фракциях, после 2-недельного перерыва давалось еще 10 Гр и СОД доводилась до 50-62,5 Гр. Симптоматическое облегчение наблюдалось у 52-84% пациентов, а стойкий паллиативный эффект – у 58%. Токсичности 3-5 степени не было. Эзофагит и пневмонит 1 и 2 степени наблюдались у 34 и 8% больных соответственно. МВ составила 5 месяцев [205].

По мнению J.A. Bogart (2011) клинические данные, подтверждающие пагубное влияние перерывов в ЛТ, являются в основном косвенными, по большей части основанными на результатах лечения пациентов, которым потребовались незапланированные перерывы в связи с плохой переносимостью и сопутствующей патологией. Пока нет обоснованных данных, описывающих влияние именно *планового* перерыва в лечении, при сочетании ЛТ с классическим фракционированием (≈ 2 Гр в сутки) одновременно с системной химиотерапией, возможно они смогут изменить отношение к сплит-режимам [44].

Глава 4.

Индивидуализированная и адаптивная лучевая терапия

Персонализация лечения больных с учетом всей совокупности особенностей опухоли и состояния пациента является одним из самых обсуждаемых и перспективных направлений в онкологии. В полной мере это относится к индивидуализации проведения ЛТ – прежде всего изотоксического и адаптивного облучения с оптимизацией (как правило повышением) дозы на опухоль.

Эскалация (интенсификация) дозы может осуществляться всеми известными способами фракционирования: 1) обычным (традиционным); 2) гипофракционированием 3) гиперфракционированием и 4) динамическим фракционированием. Возможное и не всегда предсказуемое, в связи с недостаточной изученностью, повышение токсичности при применении нетрадиционных режимов облучения требует осторожности, особенно при центральных опухолях и их связи с сосудами. Одним из вариантов интенсификации дозы может быть использование данных функциональной визуализации (ПЭТ-КТ, ОФЭКТ-КТ) для дополнительного облучения определенных зон повышенной метаболической активности (ПЭТ-boost) [55]. Логичной предполагается возможность использования ПЭТ-КТ для разграничения опухолевой ткани от зон ателектаза, однако рандомизированных клинических исследований в этом отношении не было. Поскольку системное лечение может привести к снижению поглощения радиофармпрепарата, не следует использовать данные ПЭТ-КТ после индукционной ХТ для определения GTV [83, 84, 85].

4.1. Изотоксическая лучевая терапия

Классическим примером индивидуализированного облучения является изотоксическая ЛТ (isotoxic RT), заключающаяся в обеспечении максимально возможного значения BED для мишени, до достижения заданных ограничений на нормальные ткани и органы риска. Планы лечения разрабатываются до тех пор, пока позволяет толерантность OAR. Потенциал метода расширяется после внедрения современных технологий IMRT, VMAT, IGRT. Чаще для этого подхода используется гиперфракционирование, хотя может применяться традиционное и гипофракционирование [55].

Концепция индивидуализированной изотоксической ускоренной ЛТ (individualized isotoxic accelerated radiotherapy – INDAR) с использованием индивидуальной эскалации дозы была разработана группой MAASTRO (Нидерланды). В исследовании van Baardwijk A. et al. (2010; n=166; НМРЛ III стадии; функционально неоперабельный НМРЛ I-II стадий; PS=0-2; ОФВ1 \geq 30%) проводилась последовательная ХЛТ, а индивидуальная общая доза на опухоль (total tumor dose – TTD) основывалась на ограничениях для нормальных тканей и достигала 79,2 Гр/ РОД=1,8 Гр \times 2 раза в день. Медиана TTD составила 64,8 Гр (\pm 11,4 Гр) за 25 (\pm 5,8) дней. При медиане наблюдения 31,6 мес. медиана ОВ составила 21,0 мес., 1-летняя ОВ – 68,7%, 2-летняя ОВ – 45,0%. Многофакторный анализ показал, что только большой общий объем опухоли значимо снижал

ОВ ($p < 0,001$). Приемлемыми были как острая (3 степень – 21,1%; 4 степень – 2,4%), так и поздняя токсичность (3 степень – 4,2%; 4 степень, 1,8%). Выводом исследования была сопоставимость эффективности последовательной индивидуализированной ХЛТ с результатами обычной синхронной ХЛТ, с допустимой токсичностью [299].

Та же стратегия, но для синхронной ХЛТ, изучалась во II фазе исследования NCT00572325, опубликованного van Baardwijk A. et al. (2012; $n=137$; НМРЛ III стадии; PS=0-2; ОФВ1 $\geq 30\%$). Облучение (ПЭТ-КТ/ 4D-КТ/ IFI) проводилось на фоне 2-3 курса ХТ (карбоплатин/ гемцитабин) в 2 этапа: до СОД=45 Гр/30F/ РОД=1,5 Гр ВІD, затем РОД=2 Гр QD до СОД=51-69 Гр. Индивидуальная предписанная доза основывалась на ограничениях нормальных тканей: средняя доза в легких (MLD) 19 Гр, в спинном мозге 54 Гр, в плечевом сплетении 66 Гр, в центральных структурах 74 Гр. Средний объем опухоли был $76,4 \pm 94,1 \text{ см}^3$, средняя доза составила $65,0 \pm 6,0$ Гр за $35 \pm 5,7$ дней. При МН 30,9 месяцев медиана ОВ составила 25,0 месяцев, 2-летняя ОВ – 52,4%. Тяжелая острая токсичность ($\geq G3$, 35,8%) в основном была представлена дисфагией (25,5%). Тяжелая поздняя токсичность ($\geq G3$) отмечена у 10 пациентов (7,3%). Авторы сделали вывод, что INDAR в составе синхронной ХЛТ возможна даже у пациентов с большими объемами опухоли, статусом N2-3, с приемлемой тяжелой поздней токсичностью и хорошей выживаемостью [300].

K. Haslett et al. (2021; $n=37$; 7 центров Великобритании; нерезектабельный НМРЛ III стадии, PS=0-2, при невозможности синхронной ХЛТ) изучали эффективность изотоксической ЛТ/IMRT/4D после 2 индукционных циклов платиносодержащей ХТ. Проводилась эскалация дозы до СОД=79,2 Гр/ 1,8 Гр \times 2 раза в день. Максимальная СОД=79,2 Гр была подведена 14 (37,8%) пациентам, средняя СОД составила 77,4 Гр (61,2-79,2 Гр). Только у 2 (5,4%) больных не удалось достичь эквивалентной дозы (EQD2) >60 Гр. Эзофагит 3 степени был зарегистрирован у 2 пациентов, пневмонитов 3-4 степени не было. У 3 больных отмечена токсичность 5 степени: острый лучевой пневмонит, легочное кровотечение и острая легочная инфекция. При медиане наблюдения 25,4 мес. медиана ОВ составила 18,1 мес. (95% CI 13,9-30,6), 2-летняя ОВ – 33,6% (95% CI 17,9-50,1), а ВБП 23,9% (95% CI 11,3-39,1). Высказано мнение, что изотоксическая ЛТ/IMRT является хорошо переносимым подходом к интенсификации лечения [136].

В РКИ NCT01024829, представленном van Diessen J. et al. (2019; II фаза; $n=107$; неоперабельный НМРЛ II-III стадий) изучалась возможность эскалации дозы на области с высоким поглощением 18-ФДГ ($\geq 50\%$) – изотоксическая интегрированная буст-терапия СОД ≥ 72 Гр/24F/ РОД=3 Гр. Синхронная ХЛТ проведена у 77 больных (72%), у остальных последовательная ХЛТ, или только ЛТ. Острая и поздняя токсичность $\geq G3$ зафиксированы в 41% и 25%. При конкурентной ХЛТ и последовательной ХЛТ/ЛТ дисфагия отмечена у 14,3% и 3,3% больных, соответственно, одышка у 2,6% и 6,7%, пневмонит – у 0% и 6,7%, кардиотоксичность у 6,5% и 3,3%. 17 больных умерли, из них у 13 (12,2%) возможно в связи с лечением. Смертельные легочные кровотечения и пищеводные свищи были у 9 больных. Авторы заключили, что индивидуальное повышение

дозы приводит к более высокой токсичности по сравнению с традиционной ХЛТ [303].

М. Schwarz et al. (2005; n=10; НМРЛ) оценили возможность повышения дозы, допуская ее гетерогенность в целевом объеме или используя IMRT, а также их сочетание. Установлено, что при облучении небольших и выпуклых опухолей с помощью конформной ЛТ с предписанной гомогенной дозой можно было достичь СОД=101,25 Гр, а для крупных и/или вогнутых этот показатель был значительно ниже. При этом допуск неоднородности дозы позволял увеличить СОД в среднем на 6%. Использование IMRT с предписанной гомогенностью дало возможность достичь СОД на PTV не менее 75 Гр, а прирост средней дозы по сравнению с гомогенной конформной ЛТ достигал 7,7-14,8 Гр. Использование IMRT с допуском на гетерогенность давало дополнительное преимущество не менее 5 Гр. Для всех планов обычной конформной ЛТ доза определялась порогом в легких, а в половине планов IMRT дозопонижающим органом был пищевод. Сочетание допуска на неоднородность и IMRT позволяет добиться среднего увеличения дозы на 35% [260].

D. De Ruyscher et al. провели проспективное исследование (2019; n=185; III стадия НМРЛ), в котором проводилась изотоксическая синхронная ХЛТ/IMRT до СОД=45 Гр/30F/ РОД=1,5 Гр × 2 раза в сутки; затем ежедневными фракциями РОД=2 Гр до СОД, ограниченной толерантностью нормальных тканей. Достигнута средняя СОД=66,0±12,8 Гр/ 39,7F/ за 38,2 дня. Средняя доза на легкие (MLD) была 17,3 Гр. Медиана ОВ составила 19,8 месяцев (95% CI 17,3-22,3) с 5-летней ОВ 24,3%. Локорегионарные рецидивы возникли у 59/185 пациентов (31,8%), изолированные регионарные метастазы – у 3/185 пациентов (1,6%). Одышка 3 степени наблюдалась у 3,2% пациентов, переходящая дисфагия 3 степени у 22%. Итоговое мнение авторов – синхронная ХЛТ с использованием INDAR/IMRT не привела к улучшению ОВ [85].

Вместо гиперфракционирования в стратегии изотоксического планирования INDAR может использоваться гипофракционирование. Так, в исследовании D.M. Cannon et al. (n=79; 2013; I фаза NCT00214123; IMRT) проводилась эскалация дозы с 57 до 85,5 Гр за 25 ежедневных фракций в течение 5 недель. Максимально переносимая доза (maximum-tolerated dose – MTD) определялась риском тяжелой токсичности ≤20%. Вариантами режимов фракционирования были: СОД=57 Гр/РОД=2,28 Гр; 63,25/2,53; 69,25/2,77; 75/3,0; 80,5/3,22 и 85,5/3,42. При МН 17,0 мес. медиана ОВ составила 16,0 мес., 3-летняя ОВ 29%, а у пациентов с PF=0 и последующей ХТ МВ достигла 23,6 месяца. Значимых различий в локальном контроле у пациентов, получавших дозы ≥69,25 Гр по сравнению с 57 и 63,25 Гр, не было (p=0,81). Не выявлено пневмонитов 3 степени и не достигнута MTD для острой токсичности. При последующем наблюдении токсичность 4-5 степени наблюдалась у 6 (7,6%) пациентов и коррелировала с общей дозой (p=0,004) и дозой на проксимальное бронхиальное дерево. Была определена MTD 63,25 Гр в 25 фракциях. Отмечено, что практика эскалации дозы требует осторожности в связи с риском повышения токсичности [61].

4.2. Адаптивная лучевая терапия

Дислокация средостения, разрешение/ возникновение ателектазов и обтурационной пневмонии, восстановление/ ухудшение вентиляции легких, исчезновение/ появление плевритов и, наконец, уменьшение, или увеличение размера, объема и формы первичной опухоли и/или регионарных метастазов оказывают существенное влияние на точность проведения ЛТ, гомогенность распределения дозы, лучевую нагрузку на мишень и органы риска, и, в конечном итоге, на эффективность лечения и степень выраженности лучевых осложнений и реакций. Эти динамические перемены объединяют термином «внутригрудные анатомические изменения – intrathoracic anatomical changes – ИТАС), они могут возникать у 70% облучаемых больных с МРНМРЛ. Доля пациентов, у которых наблюдается существенный регресс в процессе лечения, составляет 25-40%, а степень уменьшения опухоли находится в диапазоне 29-40%, что соответствует скорости уменьшения опухоли за фракцию на 0,79-1,65%. У 5-10%, наоборот отмечается прогрессирование процесса [55, 83, 84, 85, 235].

Адаптивная лучевая терапия подразумевает коррекцию плана лечения, как правило, в сторону уменьшения, в ходе ЛТ с учетом изменения размеров, объема и формы (контура) первичной опухоли – GTVp и регионарных метастазов – GTVn [83, 84, 85, 257, 272, 328].

В рекомендациях Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Society for Medical Oncology – ESMO) рекомендуется ежедневная КЛКТ и оценка возможных внутригрудных анатомических изменений с своевременным перепланированием, учитывающим динамику геометрии мишени [55, 83, 84, 85].

Условно в качестве варианта адаптивного подхода к ЛТ можно рассматривать проведение индукционной ХТ перед облучением. Так, в исследовании С.Р. Chen et al. (2011; n=21) показано, что после платиносодержащей ХТ среднее уменьшение объема опухоли составило 41% ($p=0,0002$) с корреляцией между временем начала ЛТ и степенью последующего увеличения объема ($p=0,0006$) и диаметра ($p=0,003$) опухоли. Задержка начала облучения более 21 дня приводила к большему увеличению объема ($p=0,002$) и диаметра ($p=0,055$). Авторы пришли к заключению, что проведение ЛТ следует начинать как можно раньше, для максимальной реализации преимуществ циторедукции [68].

В обзоре S. Zhou et al. (2022) отмечено, что в ходе реализации адаптивной ЛТ при перепланировании (replanning) возможно использование 2 подходов: 1) автономное (offline) адаптивное изменение планов лечения на основе актуальных изменившихся изображений и 2) ежедневная онлайн коррекция. Главными вопросами при определении показаний к применению этого подхода остаются: **кому, когда и как?** Основными кандидатами являются пациенты с большим начальным объемом опухолей с высокой радиочувствительностью и ранним ответом. В этом отношении важное значение имеет определение роли предиктивных факторов (в том числе индивидуальных генных фенотипов и биомаркёров) и создание прогностических моделей [328].

В ходе традиционно фракционированной синхронной ХЛТ наиболее

значительное изменение объема опухоли происходит при достижении СОД 30-50 Гр после 15-25 фракций. Осуществляются активные попытки создать эффективную модель мониторинга и скрининга пациентов в процессе ЛТ с отбором нуждающихся в коррекции плана. Последние исследования адаптивной ЛТ сосредоточены преимущественно на анализе информативности различных вариантов визуализации – КЛКТ, интервальные КТ, МРТ и ПЭТ-КТ, каждый из которых имеет недостатки и преимущества, связанные с качеством изображений, дополнительным временем, возрастанием стоимости и лучевой нагрузкой на пациентов и персонал. При ежедневном/ еженедельном использовании КЛКТ возможно раннее выявление анатомических изменений, однако качество изображений недостаточно для объективного анализа, и тем более коррекции по ним плана. При этом происходит дополнительное облучение персонала, увеличивается время вынужденного пассивного положения больных на столе [328]. Недостаточно данных в отношении возможности использования МРТ изображений, особенно учитывая наличие задержки в реальном времени на 300-500 мс [45, 328].

4.3. Мониторинг внутригрудных анатомических изменений

C. Woodford et al. (2007; n=17; НМРЛ) оценивали динамику GTV с помощью ежедневной мегавольтовой КТ при спиральной томотерапии с формированием адаптивных планов лечения. Среднее изменение GTV составило 38% без значимой корреляции с характеристиками пациентов или опухоли. Авторы высказывают мнение, что при уменьшении GTV более чем на 30% в течение первых 20 фракций лечения, целесообразно проводить адаптивное планирование и коррекцию планов лечения [319].

M. Feng et al. (n=14; 2009; НМРЛ I-III стадии) определяли объем GTV по 18-ФДГ-ПЭТ-КТ до ЛТ и в середине курса (после 40-50 Гр). У 2 пациентов наблюдался полный метаболический ответ, еще у 2 – незначительное увеличение поглощения 18-ФДГ. У 10 больных среднее уменьшение объемов опухоли составило при КТ 26% (от +15% до -75%), а при ПЭТ – 44% (от +10% до -100%). Планирование на основе ПЭТ дополнительного облучения (буста) в середине курса ЛТ позволило увеличить дозу на 30-102 Гр (в среднем 58 Гр) и снизить вероятность осложнений в нормальных тканях (normal tissue complication probability – NTCP) на 0,4-3% (в среднем 2%) [107].

В исследовании J. Fox et al. (2009; n=22) выполнялось повторное 4D-КТ-моделирование при достижении СОД 30 и 50 Гр. Среднее уменьшение GTV составило 24,7% ($p < 0,001$) при первом сканировании и 44,3% ($p < 0,001$) при повторном. Полученные результаты авторы считают основанием для использования адаптивного подхода к ЛТ НМРЛ в последующих исследованиях [116].

M. Guckenberger et al. (2010; n=13) при проведении ЛТ (СОД=66 Гр) еженедельно выполняли КТ для имитации адаптивной ЛТ с созданием 3D-конформных планов лечения и коррекцией размера полей либо один раз на 3 или 5 неделе, либо дважды – и на 3 и на 5 неделях. Непрерывный регресс опухоли на 1,2% в день приводил к уменьшению GTV на $49 \pm 15\%$ после 6 недель лечения.

Адаптация плана сопровождалась значительным снижением доз в легких без ущерба для охвата GTV. Однократная и двукратная коррекция позволили снизить среднюю дозу в легких на $5,0 \pm 4,4\%$, $5,6 \pm 2,9\%$ и $7,9 \pm 4,8\%$ соответственно. Двукратная адаптация дала возможность увеличить среднюю изодозу в GTV с $66,8 \pm 0,8$ Гр до $73,6 \pm 3,8$ Гр. Сделан вывод о возможности снижения нагрузки на легкие при увеличении дозы на опухоль для усиления локального контроля [130]. Последующий дополнительный анализ этих данных (Guckenberger M. et al., 2011) показал, что адаптивная ЛТ, не снижая дозового охвата, потенциально может увеличить вероятность контроля опухоли (tumor control probability – TCP) более чем на 40% по сравнению с обычным планированием [131].

В публикации М.М. Кнар et al. (2011; n=20) описан подход с ежедневной КЛКТ и оценкой величины первичной опухоли (GTV-t) и пораженных лимфоузлов (GTV-n) в начале ЛТ, на 10, 20 фракциях и в конце лечения. У 8 пациентов отмечено значительное уменьшение GTV-t (15-40%), у 5 – GTV-n (21-37%). Среднее значение различий между метками на коже и ITV составило $7,3 \pm 2,9$ мм, а между костными ориентирами и ITV – $3,0 \pm 1,3$ мм. Среднее расстояние между GTV-t и GTV-N составило $2,9 \pm 1,6$ мм [163].

G. Lim et al. (2011; n=60; МРНМРЛ; синхронная ХЛТ ≥ 45 Гр) еженедельно выполняли КЛКТ с регистрацией объемов опухолей и центров масс. Среднее уменьшение объема опухоли составило 40,2% к 15 фракции и 51,1% к концу лечения. Статистически значимая миграция опухоли хотя бы в одном направлении отмечена у 14 из 27 пациентов, а ателектазы и выпоты – у 11 из 29 пациентов. Авторы заключили, что качество изображений КЛКТ позволяет оценить изменение объема опухолей, особенно периферических, а значительный регресс определяет целесообразность изучения возможности использования адаптивной ЛТ [178].

W. van Elmpt et al. (n=20; 2012; II фаза РКИ NCT01024829) рандомизировали пациентов на группы эскалации дозы не менее 72 Гр/24Ф на всю опухоль (А), или только на область с высоким поглощением 18-ФДГ $>50\%$ SUVmax (Б) с СОД на пораженные лимфатические узлы 66 Гр/24Ф. Средняя РОД составила $3,27 \pm 0,31$ Гр (А) и $3,63 \pm 0,54$ Гр (Б). Средняя СОД на PTV была сопоставима: $77,3 \pm 7,9$ Гр против $77,5 \pm 10,1$ Гр. Для бустерной зоны были достигнуты уровни дозы в среднем $86,9 \pm 14,9$ Гр. Значимых различий в дозах для органов риска между группами не наблюдалось [304].

В исследовании M.L. Schmidt et al. (2013; n=16; НМРЛ; синхронная ХЛТ/IMRT; 66 Гр/33Ф; 4DCT; ежедневно КЛКТ) в середине курса выполнялось повторное 4D-КТ-сканирование с пересчетом плана лечения с учётом смещения опухоли и без него. Наибольшее смещение мишени фиксировано в краниокаудальном направлении (0-13,1 мм) со сдвигом базовой линии до 18 мм (СС) и 24 мм (влево-вправо и вперед-назад). Средняя абсолютная разница в средней дозе на первичную опухоль (CTV-t) между двумя планами составила 1,28% (0,1-4,0%) без синхронизации дыхания. Учет дыхательных движений и сдвига базовой линии скорректировал этот показатель до 0,46% (0-1,9%) и 0,65% (0,0-2,1%) соответственно. Изменения дозы на CTV-t были вызваны анатомическими изменениями, а не смещением мишени при дыхании. Авторы сделали вывод, что

адаптивная лучевая терапия может использоваться для достижения лучшего охвата мишеней [259].

В исследовании P. Mahasittiwat et al. (2013; n=50; 88 очагов) выполнялась ПЭТ-КТ с 18ФДГ за 2 недели до ЛТ, а затем во время лечения при достижении 2/3 СОД. Формировался метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume – MTV). Средние отношения MTV/GTV составили 0,70 (-0,07~1,47) и 0,33 (-0,30~0,95) до и в течении ЛТ соответственно. Во время ЛТ ПЭТ-MTV снизился на 70% (62-77%), а КТ-GTV только на 41% (33-49%) (p <0,001). Снижение MTV составило 72,9% и 15,4% для 3D-ЛТ и СТЛТ, соответственно (p <0,001) [193].

В публикации M. Kwint et al. (2014; n=177; 1793 изображений КЛКТ) описано, что у 128 пациентов (72%) наблюдалось 210 существенных анатомических изменений (intra-thoracic anatomical changes – ИТАС) в процессе ЛТ в виде регресса опухоли (35%), сдвига исходной линии (27%), ателектазов (19%), прогрессирования опухоли (10%), плеврального выпота (6%) и инфильтративных изменений (3%). Была предложена система поддержки принятия решений – протокол светофора (красный/ оранжевый/ желтый /зеленый), определяющий необходимость перепланирования [166].

Y.H. Lee et al. (2015; n=46; 281 КТ; ХЛТ; НМРЛ и МРЛ) зафиксировали при облучении значительный регресс объема опухоли в группах и мелкоклеточного (49,85±3,65%; p <0,001) и мелкоклеточного РЛ (65,95±4,6%; p <0,002), максимально – между 15 и 20 фракциями для первого и 5-10 для второго. Причем первичная опухоль и лимфоузлы при НМРЛ регрессировали по-разному (p <0,0001), в отличие от МРЛ, при котором динамика была сопоставима (p=0,735) [171].

N. Jan et al. (n=15; 2017; синхронная ХЛТ; еженедельные КТ) показали, что межфракционные различия объема легких достигают 0,8-17,1%, с большей вариабельностью для нижних долей (13,5%±8,1% против 7,0±5,0%, p <0,00001). Средние вариации для MLD составили 0,5 Гр (0,2-1,0 Гр), а для V20 – 0,9% (0,2-1,6%). Констатировано среднее изменение объема сердца в 7,2% (3,4-12,6%). Средняя вариация средней дозы на сердце была 1,2 Гр (0,1-3,0 Гр), а V40 для сердца – 1,4% (0-4,2%). Продемонстрировано, что анатомические и позиционные изменения при ЛТ влияют на дозы, получаемые легкими и сердцем, а повторный их контроль позволит обеспечить точную оценку фактических значений и прогнозировать токсичность [152].

E.D. Sunassee et al. (2019) предложили байесовскую прогностическую математическую модель для имитации реакции опухоли на облучение, основанную на индексе насыщения пролиферации (proliferation saturation index – PSI), который представляет собой отношение объема новообразования до лечения к максимальному объему, который может поддерживаться и определяется доступностью кислорода, питательных веществ, иммунным надзором и кислотностью. PSI оценивается по данным КТ и с помощью детерминированной логистической модели роста опухоли. Показано, что ежедневные КТ-сканирования в начале лечения могут с высокой точностью предсказать ответ на остальные фракции через 2 недели (c-index=0,89). Авторы заключают, что модель PSI отличается точностью

($R^2=0,84$), подходит для прогнозирования ответа на ЛТ и определяет точки принятия решений для адаптации плана лечения [281].

S. Nadeem et al. (n=31; 2019) описали метод количественной оценки изменений при ЛТ для прогнозирования реакции опухоли с использованием алгоритмов нежесткой итеративной ближайшей точки (iterative closest point – ICP) и карты локального сохранения формы (local shape-preserving map – LDeform). Авторы считают, что алгоритм LDeform позволит принимать своевременные решения о целесообразности проведения адаптивного облучения [214].

C. Duan et al. (n=25; 2020) исследовали возможность прогнозирования реакции опухоли на облучение на основе методов кластеризации вокселей и использования алгоритмов машинного обучения с определением MTV по ПЭТ-КТ до ХЛТ и в середине лечения. Созданы иерархические воксельные кластеры по SUV и 3D-изображениям, а радиомика состояла из 41 гистограммы интенсивности и признаков трехмерной текстуры. Показано, что метод эффективен в качестве скрининга кандидатов для адаптивной ЛТ [90].

L.M. Amugongo et al. (n=240; 2021; НМРЛ; ЛТ СОД=55 Гр/20F) разработали автоматизированный метод прогнозирования объема и формы опухоли на 3 и 4 неделях ЛТ с использованием изображений КЛКТ в 1, 2, 3, 7 и 14 дни. Значения интенсивности были получены в каждом вокселе PTV и использованы в 4 моделях регрессии, применяя линейный, гауссовский, квадратичный и кубический методы. Каждая модель оценивалась путем вычисления среднеквадратичной ошибки значения пикселя и показателя структурного сходства (structural similarity index metric – SSIM). Все 4 модели достигли сопоставимого показателя сходства, а средний SSIM на 3 неделе составил 0,94, 0,94, 0,90, 0,83 соответственно, показав чувствительность 84%, 53%, 90% и 88% и специфичность 99%, 100%, 91% и 42%. Линейная модель оказалась самой оптимальной при прогнозировании эффективности адаптивной ЛТ, она определила на 3 и 4 неделях ЛТ 21% и 23% пациентов с уменьшением объема опухоли более чем на 30%, которым была целесообразна коррекция плана лечения [20].

J. Kavanaugh et al. (n=43; 2021; 1158 ежедневных КЛКТ-изображений) описали автоматизированную модель прогнозирования необходимости коррекции плана лечения, для компенсации субъективности принятия решений. Чувствительность метода составила 87,9-94,3% при специфичности 91,9-98,6% при пороге вероятности 0,2-0,5. Средние различия между прогнозами модели и реально принятыми решениями находились в пределах от -2,25 до -0,07 долей, при этом предложенный алгоритм раньше предсказывал потребность в адаптивной ЛТ [159].

D. Nattu et al. (n=243; 2022) оптимизировали протокол светофора (traffic light protocol – TLP) на основе 543 изображения КЛКТ у 243 пациентов в связи с изменением анатомии легкого (24%), объема опухоли (24%), смещением средостения (15%), смещением опухоли (15%). В большинстве случаев (n=474; 87%) не требовалось дальнейших действий, в 6% было достаточно коррекции, а в 7% случаев потребовалась адаптация плана лечения. Оптимизированный протокол уменьшил количество ложноположительных результатов и адекватно определял пациентов, нуждающихся в адаптивной ЛТ [137].

В исследовании С. Ма et al. (n=17; 2022; 71 парное сравнение еженедельных КТЛТ и планирующих КТ) выделены 24 признака и использован нелинейный метод опорных векторов построения прогностической модели для выявления анатомических изменений требующих адаптации плана ЛТ. В 21 случае достигнуты статистически значимые улучшения в дозовой нагрузке для легких, пищевода и спинного мозга. Продемонстрирована высокая эффективность модели (0,929 AUC) и точность (0,851 AUC) [183].

D. Lee et al. (n=60; 2022) разработали алгоритм последовательного анализа Seq2Seq для прогнозирования еженедельных анатомических изменений опухолей легкого и пищевода при ЛТ с учетом их геометрической эволюции на основе анализа пространственно-временных изменений изображений. Показано, что алгоритм хорошо отслеживает структурные изменения, было достигнуто снижение средней дозы на пищевод на 4,2 Гр при сохранении заданного охвата опухоли [170].

S. Regnery et al. (n=21; 2022; 23 опухоли) провели проспективное исследование с оценкой возможности проведения адаптивной СТЛТ под МРТ-контролем с актуальной коррекцией плана перед каждой фракцией. В большинстве случаев неадекватное покрытие PTV было устранено (прогноз: 86%, адаптировано: 13%) с увеличением охвата PTV (среднее +6,3%, 95% CI: 5,3-7,4%) и BED10 на PTV (BEDmin: +9,0 Гр, BEDmean: +1,4 Гр). Это преимущество было меньше при крупных опухолях (-0,1%/10 см³ PTV) и ультрацентральном расположении (-2,0%). Было сокращено количество случаев превышения максимальных доз внутри PTV (прогноз: 21%, адаптировано: 4%) и нарушений ограничений на OAR (прогноз: 12%, адаптировано: 1%, OR: 0,14). Превышение ограничений на OAR в 95% случаев было при наложении на них PTV. Авторы считают, что адаптация плана под контролем МРТ позволяет сохранить ограничения на OAR, сохраняя максимально возможное покрытие PTV [236].

4.4. Результаты адаптивной лучевой терапии

Публикаций в отношении эффективности адаптивной лучевой терапии немного, но они вызывают живой интерес и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего изучения этого подхода.

В исследовании P. Berkovic et al. (2015; n=41) проводилась одновременная (n=21) или последовательная ХЛТ (средняя СОД=70 Гр/30Ф/ РОД=2 Гр) с КЛКТ перед каждой фракцией с динамической адаптацией объема первичной опухоли GTV-t (без объема лимфатических узлов) каждую пятую фракцию (F5-F30) с пересчетом гистограмм для каждого нового GTV-t-Fx. Среднее уменьшение GTV составило 42,1% (4,0-69,3%): 50,1% при синхронной ХЛТ и 33,7% при последовательной. Для обеих групп была обнаружена линейная зависимость между объемом GTV-t-F1 и его последующим абсолютным снижением. При этом V5, V20, V30 и средняя доза в легких увеличились на 0,8, 3,1, 5,2 и 3,4% соответственно, а наибольшее увеличение (p <0,05) наблюдалось при периферических опухолях и синхронной ХЛТ. Сделан вывод, что адаптивная ЛТ (оптимально на 15 фракций) приводит к благоприятным в дозиметрическом

отношении изменениям, особенно у пациентов с большим начальным GTV-t, получающих синхронную ХЛТ [36].

C.W. Swanick et al. (2015; n=71; НМРЛ) изучали эффективность гипофракционированной ЛТ/IMRT с одновременным интегрированным бустом (simultaneous integrated boost – SIB) в 15 фракциях до СОД $\geq 52,5$ Гр. У 17 (24%) пациентов отмечалось локальное прогрессирование, в среднем через 5,2 месяца после лечения. Частота эзофагита 1 степени была у 55%, 2 степени у 39% и ≥ 3 степени – у 6%, для пульмонитов эти показатели составили – 93%, 6% и 1%, соответственно. У одного пациента развился бронхопищеводный свищ через 6 месяцев после облучения. Делается вывод о возможности использования метода и его невысокой токсичности [283].

В работе S. Ramella et al. (II фаза РКИ LARTIA; 2017; n=217; III стадия НМРЛ) пациенты, получавшие синхронную ХЛТ, еженедельно проходили промежуточную КТ с оценкой динамики опухолевого процесса. Новые планы лечения были созданы у 23% (n=50) больных. При медиане наблюдения 20,5 месяцев отмечены низкие показатели токсичности (2% острой и 4% поздней легочной токсичности ≥ 3 степени). Локальные рецидивы установлены у 20% больных в поле облучения, 6% в крае (маргинальные) и у 4% вне поля. Медиана времени до локальных рецидивов, ВБП и ОВ составили 8,5, 8,3 и 30,5 месяцев, соответственно [235].

В исследовании Мичиганского университета, опубликованном F.M. Kong et al. (n=42; 2017; II фаза) проводилась синхронная конформная индивидуализированная ХЛТ (93% карбоплатин/ паклитаксел с последующими 3 циклами консолидации) с учетом фиксированного риска радиоиндуцированной легочной токсичности (17,2%; MLD ≤ 20 Гр) с адаптивным облучением остаточной опухоли. Использовались РОД 2,1-2,85 Гр для первых 18-24 фракций, затем РОД повышались до 2,85-5,0 Гр для адаптивной фазы после ПЭТ-КТ в середине лечения до СОД=86 Гр/30Ф. Средняя СОД составила 83 Гр. При МН 47 месяцев 2-летняя частота облученного и общего локо-регионарного контроля опухоли составила 82% и 62% соответственно, медиана ОВ – 25 месяцев, 2-летняя ОВ 52%, 5-летняя ОВ – 30%. Для сравнения – 2-летний локальный контроль в RTOG 0617 достигал только 65%. Частота эзофагитов и пульмонитов 3 степени составила 12 и 7%, соответственно, 4 пациента умерли от кровотечения (у всех статус Т4 с инвазией в крупные сосуды) [164].

На этой основе начато РКИ RTOG 1106/ACRIN 6697, во II фазе которого изучается эффективность синхронной ХЛТ (паклитаксел/ карбоплатин) плюс либо стандартная ЛТ (60 Гр/30Ф), либо адаптивная ЛТ. Адаптивная программа подразумевала подведение СОД=46,2 Гр/21Ф/ РОД=2,2 Гр с последующей ПЭТ-КТ, коррекцией плана лечения и дополнительным облучением (boost) до эквивалентных СОД=19,8-34,2 Гр/ 9Ф/ РОД=2,2-3,8 Гр оставшихся метаболически активных областей (150% от активности дуги аорты), с увеличением средней дозы на 11 Гр, при сохранении средней дозы в легких ≤ 20 Гр. По предварительным данным при медианах наблюдения 3,7 и 3,4 года в стандартной группе 2-летний общий показатель отсутствия локально-регионарного прогрессирования составил 59,5% (95%CI: 37,9-75,7), среднее время без локально-регионарного

прогрессирования – 27,5 мес., а в адаптивной группе – 54,6% и 28,4 мес. ОВ, ВБП и опухоль-специфическая выживаемость не различались. Адаптивная ЛТ позволила увеличить локорегионарный контроль на 11% и контроль над первичной опухолью на 17%. Существенных различий токсичности ≥ 3 степени для легких, пищевода и сердца не было. В настоящее время исследование продолжается. Результаты ожидаются [257].

Y. Meng et al. (n=92; 2021; НМРЛ III стадии) провели ретроспективное моделирование одновременного интегрированного дополнительного облучения опухоли (simultaneous integrated boost – SIB) при проведении ЛТ/IMRT с созданием адаптивного плана в середине лечения (после 20 фракций; при СОД=42-44 Гр). GTV уменьшился в среднем на 38,2%, средняя доза в легких на 74,8 сГр, а в пищеводе – на 183,1 сГр. Лучевой пульмонит ≥ 2 степени отмечен у 11 пациентов (17,2%), а эзофагит ≥ 2 степени – у 28 пациентов (43,8%). Показано, что адаптация плана лечения позволяет снизить их вероятность на 3% и 5%, соответственно. При МН 17.9 месяцев 1-летние локальный, локорегионарный контроль и ВБП достигали 88,2% (95% CI 75,4-94,6%), 82,9% (95% CI 69,5-90,8%) и 52,2% (95% CI 39,2-63,7%). Медиана ВБП составила 12,5 месяцев. Сделан вывод, что адаптивная SIB-IMRT стратегия позволяет значительно снизить дозу на окружающие нормальные ткани, уменьшить токсичность, не увеличивая риск рецидивов. [203].

D.S. Møller et al. (n=439; 2022; НМРЛ; ХЛТ; СОД=50-66 Гр/25-33F) сопоставили результаты проведения адаптивной ЛТ на основе ежедневных КЛКТ (n=255) с данными больных (n=184) до внедрения метода. Медиана объемов PTV снизилась с 456 до 270 см³ (p <0,001), что значительно уменьшило MLD с 16,4 до 12,1 Гр (p <0,001) и среднюю дозу на сердце – с 8,0 до 4,4 Гр (p <0,001). Частота лучевых пульмонитов $\geq G2$ через 9 месяцев снизилась с 50 до 20%, $\geq G3$ – с 21 до 7% и G5 с 6 до 0,4% (все p <0,001). 2-летняя ВБП увеличилась с 22% до 30% (p=0,01), ОВ с 43% до 56% (p=0,003), а МВ с 20 до 28 месяцев. На выживаемость значимое влияние оказали адаптивное облучение и объем GTV (p <0,001), PFS (p=0,02 для ОВ), без существенной связи с сопутствующей ХТ (p=0,32 для ОВ и p=0,93 для ВБП). Авторы констатировали убедительное улучшение отдаленных результатов при снижении токсичности [211].

Таким образом, адаптивная ЛТ является одним из наиболее многообещающих подходов к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения НМРЛ. Однако, пока до конца не определены критерии клинически значимого уменьшения опухоли, а значит и не решена проблема своевременности принятия решения о коррекции плана. Существует риск, что уменьшение целевых объемов при регрессе опухоли может привести к недостаточному облучению зон микроскопического распространения и повысить риск местного и регионарного рецидивирования. Ускорители с интегрированной возможностью выполнения МРТ (MR-linac) и использование данных ПЭТ-КТ оптимизируют визуализацию мишени и являются перспективным направлением для корректной реализации адаптивной ЛТ [39, 55].

Глава 5. Технология и планирование лучевой терапии

Обычная форма планирования лучевого лечения – виртуальное моделирование – может быть двух- (2D-dimensional), трех- (3D-) и четырехмерным (4D-). К новым технологиям относятся IMRT (intensity-modulated radiation therapy – лучевая терапия, модулированная по интенсивности), IGRT (image-guided techniques radiation therapy – лучевая терапия, контролируемая по изображениям) и VMAT (volumetric modulated arc therapy – объемно модулированная дуговая терапия, или лучевая терапия, модулированная по объёму).

Облучение производится по трём основным программам:

1. Радикальная программа – предусматривает подведение терапевтических доз к полному объёму облучения, который включает в себя первичный опухолевый очаг, зоны субклинического распространения опухоли в прилежащих тканях, а также зоны регионарного метастазирования.

2. Паллиативная программа – при несоблюдении любого из вышеперечисленных условий.

3. Симптоматическая программа – направлена на лечение отдельных симптомов, угрожающих жизни (например, компрессия органов средостения – сдавление верхней полой вены, трахеи и главных бронхов).

Этапы лучевого лечения:

1. Планирование ЛТ.

2. Предлучевая подготовка:

- определение объема дистанционного облучения,
- проведение корректной топометрии, с учетом объема мишени.

3. Дозиметрическое планирование на планирующих системах.

4. Радиобиологическое планирование – проводится перед началом и в процессе лучевого лечения, на основе радиобиологических моделей.

5. Проведение ЛТ:

- дистанционное облучение (линейные ускорители электронов $E_x=6-25$ МэВ, гамма-терапевтические установки),

- контактное облучение (системы типа remote after-loading, современные аппараты брахитерапии с компьютерной системой контроля и реализации плана лучевого лечения),

- сочетанная лучевая терапия (одновременное или последовательное использование дистанционного и контактного облучения).

5.1. Планирование

Существуют регламентированные стандарты планирования ЛТ и контурирования мишени и органов риска – как международные, так и практически аналогичные российские. Основа – анатомические данные, полученные при рентгеновской КТ. Дополнительную информацию дают эмиссионные методы диагностики (ПЭТ-КТ и ОФЭКТ-КТ), в ряде случаев МРТ органов грудной полости (при вовлечении смежных структур). Следует с осторожностью использовать

данные функциональной диагностики для определения GTV после проведения предварительного (индукционного) системного лечения, поскольку оно может привести к снижению поглощения радиофармпрепарата.

Планирование производится в соответствии с рекомендациями ICRU 62 (International Commission of Radiation Units and Measurements). Обычно используется энергия пучка излучения 6-25 МэВ (оптимальной считается 6 МэВ). При проведении ЛТ различают несколько объемов: 1) общий объем опухоли (GTV); 2) внутренний объем мишени клинический объем цели с допуском на смещение опухоли (ITV); 3) CTV – объем, включающий макроскопически определяемый опухолевый очаг и возможную микроскопическую протяжённость поражения, т.е. зону субклинических проявлений заболевания, которые не могут быть определены существующими диагностическими методами; 4) планируемый объем цели (PTV) – геометрическая концепция, принятая для того, чтобы обеспечить доставку требуемой дозы к клиническому объему мишени (таблица 5).

Таблица 5

Облучаемые объемы при проведении лучевой терапии [оригинальная таблица]

Объем мишени	Определение и описание
GTV (Gross tumor volume)	Объем всех макроскопических опухолевых тканей, включая первичную опухоль GTVp и вовлечённые лимфоузлы GTVn (диаметр по короткой оси ≥ 1 см), выявленных в ходе планирования при КТ-сканировании в одной фазе. В ряде случаев лимфоузлы, располагающиеся в зоне наивысшего риска.
ITV (Internal tumour volume)	Контур включает GTV с допуском на смещение опухоли на высоте вдоха и выдоха. Меняется в зависимости от интенсивности экскурсии лёгких.
MTV (Metabolic tumor volume)	Метаболический объем опухоли по данным ПЭТ-КТ .
CTV (Clinical target volume)	Включает область субклинического метастазирования вокруг GTV. $CTV = GTV/ITV + 5-10$ мм. По некоторым данным при плоскоклеточном раке оптимальный отступ 6 мм, а при аденокарциноме – 8 мм.
PTV (Planning target volume)	CTV плюс допуск 5-15 мм во все стороны, учитывающий возможные отклонения при проведении терапии, включая изменения в положении пациента.

5.2. Топометрическая подготовка

Рассмотрим виды топометрической подготовки.

5.2.1. Топометрическая подготовка при конвенциональной / конформной лучевой терапии

При предлучевой топометрической подготовке разметка производится с обязательной иммобилизацией пациента на вакуумном матрасе либо на специальном фиксирующем устройстве (деке) от затылочной области до тела 2

поясничного позвонка (L2). Должно быть обеспечено стабильно воспроизводимое горизонтальное положение тела на спине, не создающее помех установке референсных меток на пациенте. Руки размещаются над головой – отведены на 120° вверх от туловища и ротированы кнаружи в положение наибольшего комфорта. Голова расположена прямо, а подбородок слегка приподнят.

У пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью, при синдроме сдавления верхней полой вены или нарушении проходимости воздухоносных путей используется приподнятое положение тела, при котором фиксирующему устройству придается угол наклона 12,5-15°.

Иногда, при суб / декомпенсированной дыхательной недостаточности топометрию можно выполнять даже на боку. Однако, при первой возможности, после вероятной стабилизации состояния больного, повторно выполняется планирование в обычном положении на спине, для обеспечения безопасности органов риска.

КТ с шагом не более 2,5-5 мм (оптимально – 1 мм) проводится в границах от верхнего края гортани до нижнего края тела L2. По средней линии тела и по среднеаксиллярным линиям размечаются референсные точки в одной плоскости с фиксацией рентгеноконтрастных маркёров.

При неравномерном дыхании и/или при смещении опухоли во время дыхания более 1 см предпочтительно 4D-планирование с синхронизацией дыхания. Дыхательный цикл с помощью системы мониторинга дыхания фиксируется в виде нескольких (8-10) аксиальных реконструированных 3D-КТ-изображений, представляющих анатомию грудной полости во время определенной фазы дыхания. Их совокупность и позволяет в итоге создать 4D-план лечения. При определении степени смещения опухоли во время дыхания выполняют усредненное КТ, на вдохе, выдохе и при свободном дыхании.

В верхних и парамедиастинальных отделах легких смещение опухолевых очагов, как правило, не превышает 1-5 мм, а в нижних долях и особенно наддиафрагмальных областях оно может достигать 2-3 см. Для уменьшения влияния смещения опухоли используют разные маневры контроля (синхронизации) дыхания – искусственная вентиляция, тренировка с аудиовизуальной обратной связью, задержка дыхания, абдоминальная компрессия и интрафракционная методика отслеживания опухоли в реальном времени с динамической коррекцией траектории пучка и / или стола (гейтинг – gaiting, стробирование), облучение в отдельные фазы дыхательного цикла. Иногда используется система динамического отслеживания с использованием маркёров (например, CyberKnife), позволяющая адаптировать траекторию пучка к топографии мишени. Осуществляются попытки внедрить эндоскопическую установку маркёров или внутрибронхиальных спиралей в условиях навигационной бронхоскопии.

Для улучшения визуализации структур средостения выполняется внутривенное контрастирование.

Планирование по результатам ПЭТ-КТ обладает несомненными преимуществами, особенно для определения границ между опухолью и зонами возможного ателектаза, гиповентиляции и экссудативного плеврита.

Проводится тщательное оконтуривание первичной опухоли и

регионарного лимфоколлектора, в который включают пораженные лимфоузлы (более 10 мм в наибольшем измерении по данным КТ, либо ПЭТ-КТ).

Обязательно выполняется определение и оконтуривание критических органов для предотвращения их лучевых повреждений: 1) спинной мозг оконтуривается в костных границах спинномозгового канала от верхней границы пищевода до нижнего края L2; 2) пищевод (вся стенка, при плохой визуализации с пероральным контрастом) от перстневидного хряща до гастроэзофагеального соединения; 3) сердце – от начала коронарных артерий до верхушки, включая перикард; 4) лёгкие – трижды – вместе и по отдельности – вся воздушная лёгочная паренхима без включения жидкости или ателектазов, исключая GTV; 5) плечевое сплетение, включая корешки C5-Th1 между передней и средней лестничными мышцами, кзади и выше подключичной артерии.

Оптимальные параметры окна для оконтуривания GTV / iGTV по КТ – ширина окна $W \pm 1600 / L600$ Hounsfield units (HU) для паренхимы лёгких (окно легочного режима) и $W \pm 400 / L20$ для средостения.

GTV/CTV первичной опухоли и средостения следует оконтуривать раздельно при наличии между ними промежутка ≥ 5 мм для уменьшения нагрузки на органы риска.

PTV оконтуривают, учитывая случайные (δ) и систематические (Σ) погрешности укладки $M=2,5\Sigma+0,7\delta$. Средняя величина этих ошибок составляет 3 мм, а интервал между CTV и PTV, соответственно ≈ 1 см.

Общепринятые отступы от GTV до CTV – 5-10 мм для первичной опухоли и 5-6 мм для регионарных лимфатических узлов.

При использовании 4D-планирования с синхронизацией дыхания (гейтингом) допустимо уменьшение отступа во всех направлениях до 5 мм, а в ряде случаев и до 3 мм.

Отступы от CTV до PTV обычно составляют 5-15 мм.

При значительном смещении в дыхательных экскурсиях расширение PTV вверх и вниз может быть увеличено до 15 мм.

При послеоперационной ЛТ (PORT – Post-operative radiotherapy) в зависимости от характера, степени распространения, локализации первичной опухоли CTV может включать культю бронха и ипсилатеральный корень легкого, лимфатические узлы средостения справа и слева (2R/L, 4R/L, 3a, 3b, 3p, 5, 6,7 по IASLC). Расширение на PTV обычно не превышает 5 мм.

Перед каждым сеансом облучения проводится визуальный контроль укладки пациента, при необходимости с коррекцией с помощью: 1) ортогональных киловольтных (кВ) изображений; 2) кВ и мВ изображений, полученных посредством системы конусно-лучевой компьютерной томографии (КТКП – Cone Beam CT – СВСТ), интегрированной с линейным ускорителем; 3) мВ изображений, полученных посредством системы КТ, интегрированной с линейным ускорителем.

При позиционировании максимальной точности удается добиться при использовании костных анатомических ориентиров. При облучении лимфатических узлов успешно используется главная карина (бифуркация трахеи).

GTV должен получить 99-100% от предписанной дозы, а PTV – не менее 95%.

Облучение проводится 1 раз в сутки, 5 раз в неделю.
Дозиметрический контроль планов облучения является обязательным.

5.2.2. Топометрическая подготовка при стереотаксической лучевой терапии

В ряде случаев, как этап лечения местнораспространенного и распространенного НМРЛ может использоваться стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) – обычно в качестве дополнительного облучения (boost) первичной опухоли, либо при лечении олигометастатических поражений: синхронных (вариант Т3 – метастатические узлы в той же доле, что и первичная опухоль и М1а – опухолевые узлы в контралатеральном легком, плевре) и метакронных, после ранее проведенного радикального лечения.

Иногда СТЛТ может применяться при местнораспространенном и распространенном раке легкого для возможного получения абскопального немишенного эффекта, как правило при сочетании с системным лечением, особенно иммунотерапией.

При планировании проведения СТЛТ рекомендуемая величина среза КТ $\leq 1,5$ мм. Предпочтительно использовать 4D-КТ или усредненные на максимальных показаниях фаз вдоха и выдоха КТ (медленная КТ).

Для точного облучения опухолевых очагов в легких на практике наиболее часто используется технология планирования СТЛТ с формированием внутреннего клинического объема с учетом смещения мишени во время дыхательного цикла. Важным условием для корректного формирования ITV является наличие данных КТ, синхронизированных с дыханием. Как показывают проведенные нами исследования – использование ITV увеличивает на 10-30% объем мишени, но при этом дополнительная нагрузка на ипсилатеральное легкое (V5, V10 и V20) увеличивается в среднем всего на 1-1,5%

iGTV формируется как проекция максимального смещения мишени (MIP – Maximum Intensity Projection) в дыхательном цикле на основе 4D-КТ. Следует учитывать, что при прилегании опухоли к диафрагме или грудной стенке плотность окружающих тканей может быть одинаковой.

CTV / ITV определяется как GTV / iGTV + 0-10 мм (в нашей практике объемы iGTV и ITV не отличались, отступ 0 мм).

PTV = CTV / ITV + 3-10 мм (в зависимости от используемых технологий подведения дозы. Согласно текущим рекомендациям RTOG:

- при невозможности планирования с 4D-КТ: PTV = GTV + 5 мм по оси, 10 мм в краниокаудальном и 5 мм в остальных направлениях;
- при использовании 4D-КТ: PTV = ITV + 3-5 мм по всем осям;
- V_{Rx} доза $\geq 95\%$ PTV; $V90 \geq 99\%$ PTV;
- превышение дозы ($\geq 105\%$ Rx дозы) должно попадать в PTV;
- индекс соответствия (Conformality Index goal) $\leq 1,2$.

Дозы на органы риска (OARs – organs at risk), на промежуточные области за пределами CTV / ITV, как правило, уменьшаются при увеличении лучей и углов, а также при минимизации полей на мишени.

В случае повторного проведения СТЛТ должно проводиться совмещенное планирование с соответствующей BED-конверсией при суммировании дозы.

Возможно проведение облучения без использования выравнивающих фильтров (flattening filter-free – FFF), что позволяет повышать мощность дозы до 2000-2400 мониторинговых единиц / мин, и сокращать время сеанса лучевой терапии.

Дозиметрический контроль планов облучения является обязательным.

5.3. Теоретическое обоснование некоторых аспектов планирования

Ранее в ряде исследований было показано, что зона микроскопического распространения при аденокарциномах легкого в среднем составляет 2,69 мм, а плоскоклеточного рака – 1,48 мм. Соответственно, увеличение отступа от края GTV первичной опухоли обычно превышает 8 мм для аденокарциномы и 6 мм для плоскоклеточного рака, а для пораженных лимфоузлов – 5 мм [122, 261, 309].

Исследование «PET-START» (Ung Y.C. et al., 2011) продемонстрировало улучшение выживаемости при планировании лучевой терапии по ПЭТ-КТ и позволило реализовать принцип селективного облучения только пораженных групп лимфоузлов, что значительно уменьшает объемы мишени без отрицательного влияния на показатели локорегионарного контроля [298]. В анализе M. Paesmans et al, отношение рисков для SUVmax составило 1,43 (95% CI:1,22-1,66), что определило прогностическое значение уровня SUVmax для НМРЛ I-III стадии [218].

В обзоре, представленном Кохрановский сотрудничеством, показано, что ПЭТ-КТ обладает высокими чувствительностью и специфичностью при оценке состояния регионарного лимфатического коллектора. Одним из критериев поражения лимфатических узлов является уровень накопления РФП – SUV более 2,5. В целом чувствительность метода достигает 77% при специфичности 90%. Для уровня SUV 2,5 и выше эти показатели составляют 81% и 79%, соответственно.

В метаанализе, опубликованном в 2017 г., показано, что ПЭТ-КТ в 40% случаев оказывает влияние на определение целевого объема при планировании ЛТ. А в 20% и вовсе оказывают изменение тактики лечения. При подозрении на метастатическое поражение лимфоузлов средостения (размеры, структура и объем), при отсутствии данных за повышение в них метаболической активности по результатам ПЭТ рекомендовано выполнение медиастиноскопии, или эндобронхиальной ультрасонографии с трансbronхиальной аспирационной биопсией [263].

Основные положения по планированию и проведению ЛТ обобщены в рекомендациях EORTC (De Ruyscher D. et al., 2017). Межфракционные сдвиги в положении первичной опухоли относительно костных ориентиров в среднем составляют 5-7 мм (трехмерный вектор), но при стечении неблагоприятных факторов могут достигать 3 см. Внутрифракционные сдвиги мишени обычно находятся в пределах 0,15-0,21 см и увеличиваются, когда время лечения превышает 34

минуты. Смещения более выражены при расположении первичных опухолей в нижних долях, особенно наддиафрагмально при небольших первичных новообразованиях, в плащевой зоне легких. Из внутригрудных лимфоузлов наибольшая амплитуда смещения характерна для бифуркационной (субкаринальной) группы. При парамедиастинальном расположении мишени смещения обычно менее выражены, но иногда, индивидуально, при опухолях, расположенных близко к сердцу или аорте, они могут быть даже больше респираторных. Существует 2 основных стратегии компенсации естественных смещений мишени: 1) пассивная (компрессия брюшной полости, использование внутреннего целевого объема – ITV, концепция средней и струйной вентиляции) и 2) активная (стробирование, задержка дыхания, отслеживание – трекинг). Одной из наиболее распространенных является методика задержки дыхания на глубоком вдохе (deep inspiration breath hold – DIBH). Стробирование (гейтинг) подразумевает подведение дозы на фиксированном участке траектории, а трекинг – облучение опухоли путем следования за опухолью. Алгоритмы расчета дозы (типа В, Монте-Карло), обычно учитывают изменения в переносе электронов из-за изменений плотности. Сравнения между 3D- и 4D-расчетами доз показывают небольшие различия в несколько процентов. Доказано, что внутрифракционное смещение мишени увеличивается в зависимости от продолжительности фракции, при необходимости время сеанса можно уменьшить использованием копланарных методов облучения (когда оси пучков облучения находятся в одной плоскости), VMAT и пучков без выравнивающих фильтров [84].

В 2023 г. М.С. Aznar et al. опубликовали рекомендации ESTRO-ACROP по использованию задержки дыхания при ЛТ. В них констатируется, что методы задержки дыхания используются в ЛТ минимум 20 лет – с начала 2000-х годов. Наиболее распространенным подходом является задержка дыхания на глубоком вдохе (deep-inspiration breath-hold – DIBH): эта техника требует, чтобы пациенты делали вдох определенной глубины и задерживали дыхание во время получения изображения и проведения лечения. Реже используется задержка дыхания на выдохе (чаще при опухолях верхних отделов брюшной полости). Основной целью DIBH при ЛТ РЛ является минимизация дозы на сердце и легкие за счет увеличения общего объема легких, увеличение расстояния между миокардом и мишенями, а также снижение амплитуды их движения особенно при локализации в нижних отделах и близости к диафрагме. Дополнительным преимуществом DIBH является более четкая визуализация опухоли. При планировании ЛТ рекомендуется выполнить КТ (3D-/4D-), как при свободном дыхании, так и в условиях DIBH. Лучше, чтобы задержка дыхания была «умеренно глубокая» (≈70-85% от максимального вдоха), поскольку при максимально возможном вдохе пациенты могут компенсаторно выгибать спину, нарушая позиционирование. Большинство пациентов способны задерживать дыхание на 25-30 секунд, однако до 40% пациентов не подходят для использования методики по разным причинам, включая трудности обучения. Отбор пациентов для облучения под контролем дыхания основывается на следующих критериях: 1) смещаемость опухоли; 2) парамедиастинальная и медиастинальная локализация мишеней; 3) необходимость эскалации дозы; 4) трудности в соблюдении дозовых

ограничений, даже если смещение составляет менее 5 мм (увеличение общего объема легких). Задержка дыхания может быть межфракционной и внутрифракционной (в процессе сеанса ЛТ). Обычно используются суррогатные поверхностные или спирометрические измерения, часто в сочетании с системами обратной визуальной связи с пациентом.

В 2015 году было описано первое использование модифицированного координатора активного дыхания (Active Breathing Coordinator – ABC) в стандартной МРТ. Некоторые современные ЛУ позволяют проводить СВСТ с автоматическим стробированием при задержке дыхания, либо проводить непрерывную MV- или kV-визуализацию. Особенно удобна комбинация ЛУ с МРТ (MP-ЛУ – MR-linac). При проведении гипофракционированного лечения для уменьшения риска дыхательного истощения целесообразно отдавать предпочтение пучкам без выравнивающих фильтров (flattening filter free – FFF) с высокой мощностью. Следует различать «простые мишени» (единичное солидное образование) и «сложные» с множественными целевыми объемами (например, периферическая опухоль с метастазами в лимфоузлах средостения). Иногда DIBH вносит определенные интерфракционные и внутрифракционные неопределенности, которые необходимо учитывать. Если расстояние между несколькими мишенями увеличивается при DIBH, результирующая доза, доставляемая в легкие, может быть выше, чем при свободном дыхании [27].

В исследовании W. Ottosson et al. проанализированы рентгеноскопические данные у 9 пациентов с МР НМРЛ, показавшие средние (максимальные) вариации 1,4 (3,4), 1,2 (4,8) и 2,1 (5,1) мм в направлениях anterior-posterior (AP), left-right (LR) и cranial-caudal (CC) для визуально контролируемой DIBH. В целом изучение эффективности визуальной обратной связи у пациентов с высокосмещаемыми опухолями (>1 см) дало противоречивые результаты. Необходима разработка простых и практичных методик интрафракционного мониторинга [216].

5.4. Объем облучения регионарных лимфатических коллекторов

Статистические данные четко определяют наиболее рискованные в отношении местного метастазирования регионарные лимфатические узлы, характерные для различных долей и отделов лёгких. Исторически в облучаемый объем обязательно включались зоны риска локорегионарного рецидивирования (ипсилатеральные лимфоузлы корня и средостения – N2, иногда контралатеральные и надключичные – N3). Однако в последнее время в парадигме проведения конформной лучевой терапии и минимизации повреждения здоровых тканей наметилась тенденция к включению только лимфатических узлов, обоснованно подозрительных на метастатическое поражение, поскольку это обеспечивает лучшие отдаленные результаты в сравнении профилактическим облучением. Большинство специалистов, с учетом возможных серьезных негативных последствий ЛТ для смежных здоровых органов, отходят от стандартных объемов, предпочитая облучать явно метастатические лимфатические узлы на основе либо анатомических критериев (более 1 см в наибольшем изменении и

структурные нарушения), либо исходя из данных молекулярной визуализации полученных эмиссионными методами.

Таким образом, при планировании ЛТ используются 2 концепции облучаемых полей:

1) элективное (выборочное) облучение лимфатических узлов – Elective nodal irradiation – ENI, которое подразумевает профилактическое облучение зон расположения регионарных лимфоузлов, без объективных признаков их метастатического поражения;

2) облучение только пораженных (вовлеченных) лимфатических узлов (involved field irradiation).

Использование ENI ограничивает возможность эскалации дозы из-за легочной и пищеводной токсичности, а снижение дозы неблагоприятно для локального контроля. М. Chen et al. (2013) в III фазе РКИ (n=99), в котором сравнивалась эффективность данных методов при синхронной ХЛТ (карбоплатин и паклитаксел; 60 Гр/ 30 фракций) показали, что IFI-RT не увеличивает риск локальных рецидивов. МВ в группе IFI составила 27,8 месяца против 16,7 месяца при ENI, а 3-летняя выживаемость – 36,6% против 30,3% (p=0,08) [69]. Более высокие отдаленные результаты при избирательном облучении только пораженных лимфоузлов зафиксировано и в целом ряде других исследований [257].

В своем метаанализе и систематическом обзоре R. Li et al. (2016) (Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions) провели поиск в трех базах (3 РКИ и 3 когортных исследования), в ходе которого установлено, что значимых различий в частоте прогрессирования в регионарных лимфоузлах (elective nodal failure – ENF) не было ни в РКИ (RR=1,38, 95% CI:0,59-3,25, p=0,46), ни в когортных исследованиях (RR=0,99, 95% CI:0,46-2,10, p=0,97), ни при совокупном анализе (RR=1,15, 95% CI:0,65-2,01, p=0,64; индекс гетерогенности $I^2 = 0\%$) [174].

Обоснование достаточности IFI-ЛТ:

– внедрение 3D и IMRT позволяет оптимизировать (эскалировать) дозу, улучшая локальный контроль;

– IFI дает возможность снизить токсичность за счет уменьшения объема излучения, особенно при использовании для визуализации пораженных лимфоузлов эмиссионных методов (ПЭТ-КТ);

– современная ХЛТ + химио- / иммунотерапия улучшают локальный контроль;

– не включенные в объем облучения лимфоузлы тем не менее получают профилактические дозы, что снижает вероятность местных рецидивов в лимфоузлах.

Глава 6. Стандарты лучевой терапии, показания и противопоказания к назначению лучевой терапии

Рассмотрим стандарты лучевой терапии, показания и противопоказания к назначению лучевой терапии.

6.1. Современные стандарты назначения лучевой терапии

Современные стандарты назначения лучевой терапии при лечении рака легкого в зависимости от степени распространения процесса, согласно национальным клиническим рекомендациям Минздрава России (2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_3) позволяют использовать ЛТ при любой степени распространения процесса.

Лучевая терапия при лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

Стадии (TisN0M0); IA-B (T1-2N0M0); II (T3N0M0 и T1-2N1M0) – при функциональной неоперабельности или отказе от хирургического лечения

Пациентам с распространенностью заболевания сT1-2-3N0M0 (IA-B; IIА) в случае невозможности проведения хирургического лечения (при функциональной неоперабельности или отказе от хирургического лечения) рекомендуется дистанционная гипофракционная ЛТ (стереотаксическое, высокодозное облучение) с использованием крупных доз за фракцию в зависимости от расположения опухоли и строгим соблюдением ограничений на органы риска. При периферических опухолях наиболее распространенными режимами являются: 25-34 Гр/1F; 18-20 Гр/3F; 12-13,5 Гр/4F, 10 Гр/5-6F. При парамедиастинальных и центральных – 10 Гр/5F; 13-13,5 Гр/4F; 7 Гр/10F.

При невозможности проведения СТЛТ при IA-B (T1-2N0M0) и IIА стадии допустимо использование конформной лучевой терапии с классическим фракционированием.

При IIВ стадии (N+) больным в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1) может проводиться одновременная (синхронная, конкурентная) 3D-ХЛТ. При ECOG 2 предпочтительнее последовательная ХЛТ. Одновременная ХЛТ дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако более токсична. Планируемая СОД должна быть не менее 60 Гр. Оптимальный объем ХТ в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис-/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис-/карбоплатина в еженедельном режиме. Допустимо применение стандартной ХТ одновременно с лучевой терапией.

Стадия IIIA (T1-3N2M0, T3N1M0)

Послеоперационная ЛТ не является стандартным подходом к лечению

пациентов. Она рекомендуется при резекции R+ и в индивидуальных случаях при высоком риске локального рецидива с учетом функционального статуса. Адьювантная конвенциональная и конформная ЛТ/ХЛТ, как компонент комбинированного лечения (после радикальной операции) при pN2-статусе проводится на зоны регионарных лимфатических узлов: СОД=40-45 Гр/ 50-56 Гр после R0-резекции и СОД=54-60 Гр при R1-резекции или при прорастании в капсулу лимфатического узла.

Самостоятельная конвенциональная и конформная ЛТ/ХЛТ без радикального хирургического лечения (после эксплоративных, циторедуктивных операций, паллиативных и симптоматических вмешательств по поводу осложнений, при функциональной неоперабельности или отказе от операции) проводится так же, как при II стадии.

После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования болезни (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ) рекомендуется поддерживающая иммунотерапия (дурвалумаб 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 2 недели в течение не менее 12 месяцев, или до прогрессирования/ развития непереносимой токсичности).

Стадия IIIB (T4N2M0, T любое N3M0)

Одновременная (синхронная, конкурентная) конформная 3D-ХЛТ возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1), она улучшает выживаемость в сравнении с только ЛТ и последовательной ХЛТ, однако сопряжена с высокой частотой ранних (эзофагиты, пульмониты) и поздних (стриктуры пищевода, лучевой пульмонит и легочный фиброз) осложнений лечения. Индукционная (до ХЛТ), или консолидирующая (после ХЛТ) химиотерапия не улучшает результатов синхронной ХЛТ. При ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Планируемая СОД должна быть не менее 60 Гр.

После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования болезни, рекомендуется поддерживающая иммунотерапия, как при IIIA стадии.

При всех стадиях рака легкого может использоваться эндобронхиальная брахитерапия, как самостоятельно, так и совместно с дистанционным облучением (сочетанная лучевая терапия), а также в комбинации с системным лечением (ХТ, ИТ). Лечение проводится по индивидуальному плану РОД=5-10 Гр/ 3-4 фракции / 1 раз в 5-10 дней. Одним из наиболее распространенных, эффективных и безопасных режимов является РОД=7 Гр / 3-4 фракции / СОД=14-28 Гр. При раннем центральном раке такое лечение может быть радикальным. При МРНМРЛ с поражением крупных бронхов и/или трахеи внутрисветовая / сочетанная ЛТ/ХЛТ используется либо с паллиативной и симптоматической целью, либо в качестве этапа радикального курса. Детально вопросы использования внутрисветового облучения будут рассмотрены ниже.

Традиционные, наиболее распространенные дозы и режимы фракционирования при ЛТ/ХЛТ НМРЛ представлены в таблице 6.

Основные режимы фракционирования и дозы
при ЛТ/ХЛТ НМРЛ [оригинальная таблица]

Опухоль/тип лечения		СОД
НМРЛ I-II стадии (N0)	Стереотаксическая ЛТ – Периферический очаг	25-34 Гр/1F; 18-20 Гр/3F ; 12-13,5 Гр/4F, 10 Гр/5-6F
	– Парамедиастинальный очаг	10 Гр/5F; 13-13,5 Гр/4F ; 7 Гр/10F
НМРЛ IIIА/IIIВ стадии	Первичная опухоль	СОД=60-70 Гр/ РОД=1,8-2 Гр
	Регионарные лимфоузлы	СОД=40-56-60 Гр/ РОД=2 Гр
	Рак Пэнкоста (верхней бо- розды с инвазией в грудную стенку). Первичная опухоль	СОД=60-70 Гр/ РОД=1,8-2 Гр СОД=70 Гр/ РОД=1,2 Гр/ дважды в день (через 4-6 часов)
	Предоперационная ЛТ	СОД=45-54 Гр/ РОД=1,8-2 Гр
	Послеоперационная ЛТ – Негативные края – Позитивные края (R1) – Остаточная опухоль (R2)	СОД=50-54 Гр/ РОД=1,8-2 Гр СОД=54-60 Гр/ РОД=1,8-2 Гр СОД=60-70 Гр/ РОД=1,8-2 Гр

Лучевая терапия при лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ)

ХЛТ локализованного МРЛ (TNM IIA-IIIВ стадии)

Одновременная ХЛТ – исключаются больные с обширным поражением лимфатических узлов средостения, обоих корней легких, при наличии ателектазов, со статусом ECOG 2-3 степени. Используются РОД=2-3 Гр до СОД=40-60 Гр на первичную опухоль и 46-50 Гр на регионарные лимфатические узлы на фоне ХТ по схеме эпозид + цисплатин. Иногда после СОД=40 Гр облучение продолжают локально на основные очаги (первичная опухоль и крупные лимфоузлы в средостении) РОД=2-3 Гр до СОД=60 Гр. Надключичные области включаются в объем облучения только при наличии метастазов.

Если ЛТ присоединяется не позднее 2 курса ХТ, то она считается ранней, если после 3 – поздней. Отмечено преимущество ранней ЛТ над поздней.

Последовательная ХЛТ локализованного МРЛ – на 1 этапе используется ХТ, 4-6 курсов, с оценкой эффекта по данным КТ (при возможности ПЭТ-КТ) после каждых двух курсов. Применяется у больных с обширным поражением лимфатических узлов средостения, обоих корней легких, при наличии ателектазов, у больных со статусом ECOG 2-3 степени. На 2 этапе проводится ЛТ в зависимости от эффекта ХТ и состояния больного. В объем облучения включается процесс, выявленный до ХТ: РОД=2-2,5 Гр до СОД=40 Гр. Далее объем сокращается до выявленного при контрольной КТ перед ЛТ: РОД=2-2,5 Гр до СОД=60-64 Гр при радикальном курсе или до СОД=50-56 Гр – при паллиативном. При наличии метастазов в надключичных лимфоузлах ЛТ на них подводится одновременно РОД=2-3 Гр, до СОД=56-60 Гр

Возможно гиперфракционирование ЛТ – облучение 2 раза в день с интервалом 4-6 часов между фракциями по 1,5 Гр до СОД 45 Гр, которое несколько увеличивает выживаемость ценою значительного увеличения числа эзофагитов

III-IV степени.

При распространенном (метастатическом) МРЛ рекомендуется системное лекарственное лечение (ХТ/ИТ). В случае достижения полного регресса при диссеминированном МР целесообразно проведение консолидирующего курса гипофракционированной ЛТ на область первичной опухоли и лимфатические узлы средостения (СОД=30 Гр/ РОД=3 Гр/ 10 фракций), допустимо использование и классического фракционирования.

Профилактическое облучение головного мозга проводится больным МРЛ после оперативного лечения и после консервативной терапии при полном, частичном эффекте и стабилизации процесса в грудной клетке, в связи с высоким риском появления метастазов (до 70%). При прогрессировании профилактическое облучение головного мозга не проводится. Перед облучением головного мозга, не позднее 3-4 недель, должно быть проведено МРТ-исследование, в крайнем случае – КТ с контрастированием. Только при отсутствии изменений любой природы в веществе головного мозга предлагается профилактическое облучение головного мозга. Облучается весь мозг с включением костей черепа, с двух боковых полей, с разворотом коллиматора вдоль основания черепа – СОД=25-35 Гр/ РОД=2-2,5 Гр. Наиболее распространенный, эффективный и безопасный режим – СОД=25 Гр/ РОД=2,5 Гр/ 10 фракций.

Современные стандарты лечения РЛ позволяют использовать лучевую терапию при любой степени распространения опухолевого процесса: при ранних, местнораспространенных и генерализованных формах заболевания. ЛТ может производиться по радикальной, паллиативной и симптоматической программам после реализации основных этапов: планирования, предлучевой подготовки, дозиметрического и радиобиологического планирования с использованием дистанционного, контактного (брахитерапия) и сочетанного облучения.

6.2. Показания к лучевой терапии при ранних формах рака лёгкого

1. Tis-1-2N0M0 (IA-B; IA) в случае невозможности хирургического лечения (при функциональной неоперабельности или отказе от операции) проводится стереотаксическая лучевая терапия до эквивалентных СОД более 100 Гр. При периферических опухолях наиболее распространенными режимами являются: 25-34 Гр/1F; 18-20 Гр/3F; 12-13,5 Гр/4F, 10 Гр/5-6F. При парамедиастинальных и центральных – 10 Гр/5F; 13-13,5 Гр/4F; 7 Гр/10F.

2. Tis-1-2N0M0 (IA-B; IA) в случае невозможности хирургического лечения (при функциональной неоперабельности или отказе от операции) при **раннем центральном раке легкого** (CIS и T1-2N0) возможно проведение внутрипросветной эндобронхиальной высокодозной брахитерапии (РОД=5-7 Гр; СОД=14-30 Гр; 3-4 фракции; 1 раз в неделю). Для оптимизации доставки аппликатора с изотопом при необходимости предварительно проводится эндоскопическое тотальное или субтотальное удаление внутрипросветного компонента опухоли (щипцовое, лазерное, электрокоагуляционное, аргоноплазменное, криодеструкционное). Возможно использование сочетанной лучевой терапии (синхронное проведение конформного облучения и брахитерапии) по

индивидуальной программе.

3. В ряде случаев индивидуально возможно проведение СТЛТ при T3N0M0 (IIB) с учетом риска, связанного со степенью местного распространения первичной опухоли.

4. При невозможности проведения СТЛТ при T1-2N0M0 (IA-B; IIA) допустима синхронная (конкурентная) 3D/IMRT/VMAT ХЛТ (РОД=2 Гр/ СОД=60 Гр) при ECOG 0-1 и последовательная ХЛТ при ECOG 2.

5. T1-2N1M0 (IIB; N+) показана синхронная (конкурентная) 3D/IMRT/VMAT ХЛТ (РОД=2 Гр/ СОД=60 Гр) при ECOG 0-1 и последовательная ХЛТ при ECOG 2.

6. Опционно и персонализировано, исходя из данных морфологической и инструментальной диагностики после нерадикальной операции (R+) по поводу раннего НМРЛ, при невозможности повторного радикального вмешательства может использоваться ДЛТ/ СТЛТ/ брахитерапия (внутрипросветная и интрастициальная).

7. Обсуждается целесообразность сочетания СТЛТ/ ДЛТ / брахитерапии с иммунотерапией.

6.3. Показания к лучевой терапии при местнораспространенном НМРЛ

Стадия IIIA (T1-3N2M0, T3N1M0) и IIIB (T4N2M0, T любое N3M0):

1. Послеоперационная (адьювантная) конформная ЛТ проводится при pN2-3-статусе на зоны регионарных лимфатических узлов: СОД=50-56 Гр после R0-резекции; СОД=54-60 Гр при R1-резекции или при инвазии опухоли в капсулу лимфатического узла и СОД 60-70 Гр при наличии остаточной опухоли (R2).

2. Самостоятельно (без радикального хирургического лечения) показана синхронная (конкурентная) 3D/IMRT/VMAT ХЛТ (РОД=2 Гр/ СОД=60 Гр) при ECOG 0-1 и последовательная ХЛТ при ECOG 2.

3. После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования болезни (КТ сразу после ХЛТ) целесообразна поддерживающая иммунотерапия не менее 12 мес., или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности.

4. При периферическом раке лёгкого верхней борозды с инвазией в грудную стенку (опухоль Пэнкоста) может использоваться режим мультифракционирования (СОД=70 Гр/ РОД=1,2 Гр/ ВД 2 раза в день с интервалом 4-6 часов) с целью сохранения плечевого сплетения и спинного мозга.

5. Стереотаксическая лучевая терапия пациентам с III стадией может использоваться по индивидуальной программе для дополнительной эскалации дозы («boost») в первичной опухоли при проведении конформной ЛТ/ХЛТ, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить лучевую нагрузку на нормальную легочную паренхиму.

6. При местнораспространенном центральном раке легкого пациентам с III стадией возможно проведение внутрипросветной эндобронхиальной высокодозной брахитерапии (РОД=5-10 Гр; СОД=14-30 Гр; 3-4 фракции; 1 раз в

неделю). Иногда предварительно выполняют эндоскопические операции (реканализации) для обеспечения доставки аппликатора к зоне интереса. Одним из наиболее распространенных, эффективных и безопасных режимов является РОД=7 Гр/ 3-4 фракции/ СОД=14-28 Гр. Возможно использование сочетанной лучевой терапии (синхронное проведение конформного облучения и брахитерапии) по индивидуальной программе.

7. Общепринятой при ЛТ МРНМРЛ является СОД 60-70 Гр/ РОД=1,8-2,0 Гр /30-35 фракций в течении 5-6 недель. Тем не менее, нельзя считать эту тему закрытой, и совершенствование методологии, алгоритмов планирования, технологий подведения дозы может повлиять на изменение концепции дозирования.

8. Гипофракционирование перспективно при лечении ослабленных больных, при противопоказаниях к ХЛТ и при паллиативном облучении. Есть данные РКИ и метаанализов о высокой эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ (например, 10 Гр/1Ф; 16-17 Гр/ 2Ф/ РОД=8-8,5 Гр; 36 Гр/ 12Ф/ РОД=3 Гр; 66 Гр/ 24Ф/ РОД=2,75 Гр; 60 Гр/ 25Ф/ РОД=2,4 Гр; 55 Гр/ 20Ф/ РОД=2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15Ф/ РОД=3,5 Гр), которые следует тщательно планировать, соблюдая ограничения на органы риска, в частности на спинной мозг.

9. Гипофракционирование перспективно при сочетании ЛТ с иммунотерапией и является методом выбора при инфекционных пандемиях для ускорения сроков лечения. Однако основные авторитетные организации – NCCN, NICE, AIRO, ESMO, AIOM, ASCO и ASTRO пока не считают гипофракционированную ЛТ равнозначной альтернативой классическому фракционированию.

10. Адаптивная ЛТ подразумевает коррекцию плана лечения в ходе ЛТ с учетом изменения (как правило уменьшения) размеров, объема и формы (контура) первичной опухоли – GTVp и регионарных метастазов – GTVn. Рекомендуется ежедневная КЛКТ и оценка возможных внутригрудных анатомических изменений со своевременным перепланированием, учитывающим динамику геометрии мишени. В ходе традиционно фракционированной синхронной ХЛТ наиболее значительное изменение объема опухоли происходит при достижении СОД 30-50 Гр после 15-25 фракций.

11. Использование расщепленных курсов возможно у пациентов, неспособных перенести обычную непрерывную ЛТ, особенно при проведении паллиативного облучения и осложненном течении РЛ, однако их необходимо избегать. При прерванных (сплит) курсах ЛТ, если общее его время превышает 6 недель, средняя потеря в показателях ЛК оставляет 1-2% в день (до 14% в неделю), выживаемость снижается на 1,6-1,8% в день, с увеличением риска смерти на 2% на каждый продленный день.

12. Облучение регионарного коллектора может быть элективным (профилактическим – ENI), либо с воздействием только на пораженные лимфоузлы (вовлеченные – IFI). Последняя концепция предпочтительней, поскольку многочисленные РКИ и метаанализы демонстрируют лучшие отдаленные результаты и меньшую токсичность при таком подходе.

13. Согласительная конференция ESMO утверждает, что опыт мультидисциплинарной команды в лечебном центре имеет большее значение для

общего результата лечения пациента, чем конкретное соблюдение протокола.

Лучевая терапия при метастатическом НМРЛ (IV стадии) традиционно используется как симптоматическая, для улучшения качества жизни и облегчения определенных проявлений заболевания (боль, кашель, одышка, кровохарканье). Однако, особенно в последнее время, все чаще облучение применяют для увеличения локального контроля первичной опухоли и отдельных метастатических очагов и улучшения отдаленных результатов лечения.

Метастатический НМРЛ представлен двумя основными группами:

1. IVA (M1a – опухолевые узлы в контралатеральном легком, опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардимальный выпот; M1b – одиночный отдаленный опухолевый узел).

2. IVB (M1c – множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах).

6.4. Показания к лучевой терапии при метастатическом НМРЛ

1. При олигометастазах НМРЛ как в легких, так и в других органах возможно проведение гипофракционированной и стереотаксической лучевой терапии на очаги. Главным условием является возможность эффективного и безопасного локального контроля над очагами. При олигометастазах, расположенных в периферических отделах легких, оптимальными режимами являются: 25-34 Гр/1F; 18-20 Гр/3F; 12-13,5 Гр/4F, 10 Гр/5-6F, а при парамедиастинальных и центральных очагах – 10 Гр/5F; 13-13,5 Гр/4F; 7 Гр/10F. Возможность одновременного или целесообразность последовательного облучения метастатических очагов определяется ограничениями толерантности органов риска и нормальных тканей.

2. При компрессионных злокачественных стенозах дыхательных путей, синдроме сдавления верхней полой вены и других структур средостения возможно проведение традиционной дистанционной конформной 3D/IMRT/VMAT ЛТ/ХЛТ (РОД=2 Гр/ СОД=60 Гр), или гипофракционированной (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; 60 Гр/ 25F/ РОД=2,4 Гр; 55 Гр/ 20F/ РОД=2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15F/ РОД=3,5 Гр).

3. При обтурационных злокачественных стенозах дыхательных путей возможно проведение внутрисветовой эндобронхиальной высокодозной брахитерапии (РОД=5-10 Гр; СОД=14-30 Гр; 3-4 фракции; 1 раз в неделю). Обычно предварительно выполняют эндоскопические операции (реканализации) для обеспечения доставки аппликатора к зоне интереса и уменьшения дыхательной недостаточности. Одним из наиболее распространенных, эффективных и безопасных режимов является РОД=7 Гр/ 3-4 фракции/ СОД=14-28 Гр. Возможно использование сочетанной лучевой терапии (синхронное проведение конформного облучения и брахитерапии) по индивидуальной программе.

4. При метастатическом поражении позвоночника может проводиться как конформная, так и стереотаксическая лучевая терапия на метастатические очаги при строгом соблюдении дозовых ограничений на органы риска, особенно

спинной мозг. Используются однофракционные (РОД=16-24 Гр) и фракционированные режимы (РОД=5-12 Гр/ СОД=16-30 Гр/ 2-5 фракций). У пациентов с механической нестабильностью позвоночника и угрозой компрессии спинного мозга облучение проводится обычно после хирургического лечения и стабилизующих операций.

5. При метастатическом поражении других костей и угрозе перелома либо с обезболивающей целью возможна паллиативная ЛТ на опухолевые очаги классическим фракционированием (РОД=2 Гр/ СОД=40 Гр/ 20 фракций) или с применением режимов гипофракционирования (РОД=3-4 Гр/ СОД=20-36 Гр/ 4-12 фракций) и стереотаксического облучения (РОД=5-24 Гр/ СОД=15-50 Гр/ 1-5 фракций).

6. При метастатических очагах (обычно до 5) в головном мозге, без клинических проявлений масс-эффекта, при нецелесообразности хирургического лечения возможно использование стереотаксической ЛТ и радиохирургии. Режим облучения: 15 Гр при максимальном диаметре 3-4 см; 18 Гр при 2-3 см и 24 Гр при очагах 2 см. Эквивалентными режимами гипофракционирования являются: 3 фракции по 8-9 Гр; СОД = 24-27Гр; 5 фракций по 6 Гр, СОД = 30 Гр; 7 фракций по 5 Гр, СОД = 35 Гр.

7. При множественном церебральном метастатическом поражении (у пациентов с наличием 5-10 метастатических очагов и хорошим прогнозом общей выживаемости) рекомендуется проведение облучения всего объема головного мозга в самостоятельном варианте лечения или в комбинации со стереотаксической радиотерапией. Используются режимы классического фракционирования РОД=2 Гр/ СОД=40 Гр/ 20 фракций и гипофракционирования – РОД=2,5 Гр/ СОД=37,5 Гр, 15 фракций и РОД=3 Гр/ СОД=30 Гр/ 10 фракций. Увеличение РОД более 3 Гр и сочетание облучения всего объема головного мозга с радиохирургическим лечением часто приводит к снижению памяти и когнитивных способностей.

6.5. Абсолютные и относительные противопоказания к проведению лучевой терапии при немелкоклеточном раке лёгкого

Абсолютные общие противопоказания к проведению ЛТ при МР НМРЛ:

- 1) острый инфаркт миокарда;
- 2) острое нарушение мозгового кровообращения;
- 3) некорригируемая коагулопатия;
- 4) декомпенсированная и терминальная полиорганная недостаточность;
- 5) активный туберкулёз лёгких.

Относительные противопоказания к проведению ЛТ при МР НМРЛ (характеризуются тем, что при индивидуальном подходе, в ряде случаев существует перспектива их устранить, и соответственно создать условия для проведения облучения):

1. Инвазия в магистральные сосуды и смежные структуры средостения

сопряжена с риском серьезных осложнений (фатальные кровотечения из лёгочных и бронхиальных сосудов, трахео-, бронхоплевральные и бронхоплевральные свищи, эмпиема).

2. Сдавление средостения первичной опухолью и конгломератами лимфатических узлов (синдром сдавления верхней полой вены, сдавление пищевода) – само по себе является показанием к лучевой терапии (обычно гипофракционированной), однако в ряде случаев возможна попытка уменьшить его интенсивность системным противоопухолевым лечением и гормонотерапией.

3. Нарушение проходимости центральных дыхательных путей – компрессионные и обтурационные стенозы с дыхательной недостаточностью.

4. Экссудативные плевриты со сдавлением/ дислокацией легких и средостения.

5. Обтурационные пневмонии, ателектазы с клинической манифестацией, сдавлением/ дислокацией легких и средостения и без них.

6. Распад опухоли.

7. Кровохарканье (гемоптоэ).

8.Mono- и полиорганная недостаточность, связанная с сопутствующей патологией.

9. Срединные (парамедиастинальные) опухолевые поражения требуют тщательного планирования и строгого соблюдения ограничений на органы риска.

10. Интерстициальные заболевания легких (особенно идиопатический легочный фиброз).

11. Некоторые противоопухолевые препараты значительно увеличивают риск возникновения осложнений. При одновременном проведении ЛТ и использовании гемцитабина, антрациклинов, этопозида, винорелбина, таксанов, таргетной терапии, тамоксифена, ингибиторов ароматазы необходимо соблюдать осторожность.

12. Ожидаемое время жизни менее 2 месяцев. Этот фактор трудно адекватно оценивать и достоверно предсказывать. Проведенное своевременное лечение может изменить предполагаемую продолжительность жизни.

13. Кахексия – аналогично предыдущему ограничению может быть скорригирована.

14. Психические заболевания с неадекватным поведением. Требуют совместного ведения с психиатром и неврологом. В ряде случаев могут быть использованы медицинская седация и наркоз.

Методами устранения этих противопоказаний являются индукционная химиотерапия, гормонотерапия, восстановление проходимости дыхательных путей (реканализация, бужирование и стентирование), антибактериальная терапия, плевродез (химический, физический, лекарственный, ФДТ), адекватное лечение сопутствующей патологии у профильных специалистов, тщательное планирование и строгое соблюдение ограничений на органы риска, осторожность при использовании препаратов, увеличивающих токсичность лучевой терапии.

6.6. Показания к проведению внутрипросветной брахитерапии при раке легкого

1. Наличие эндобронхиального и/или эндотрахеального компонента опухоли с сохранением просвета дистальнее опухоли.
2. Как самостоятельный, радикальный метод – при небольших локализованных опухолях, у «функционально неоперабельных» пациентов и при отказе от хирургического лечения.
3. При подготовке к радикальному хирургическому вмешательству, в качестве неоадьювантного этапа лечения.
4. При местнораспространенном раке лёгкого в сочетании с дистанционной лучевой терапией на первичную опухоль и пути регионарного лимфооттока (сочетанная лучевая терапия).
5. При рецидивах опухоли после дистанционной лучевой терапии, проведённой в полном объёме, когда нет возможности продолжить наружное облучение (как самостоятельный метод, или в комбинации с системной терапией, хирургическим и эндоскопическим лечением, фотодинамической терапией и гипертермией).
6. При обнаружении опухолевого роста по линии резекции бронха или трахеи после попытки радикальной операции.
7. В качестве самостоятельного паллиативного и симптоматического метода.

Относительные местные противопоказания к проведению внутрипросветной брахитерапии:

- 1) Критический и субкритический компрессионный стеноз дыхательных путей (как следствие перибронхиального роста или сдавления увеличенными лимфатическими узлами).
- 2) Трахео- и бронхомаляция.
- 3) Неясная анатомическая ситуация в зоне стеноза и невозможность определения дистального края эндобронхиального компонента опухоли.
- 4) Необратимые изменения в паренхиме лёгкого вследствие длительной компрессии и/или обтурационной пневмонии, канцероматоза и лимфангита.

6.7. Примеры лучевых планов

Некоторые примеры лучевых планов представлены на рисунках 1-3.

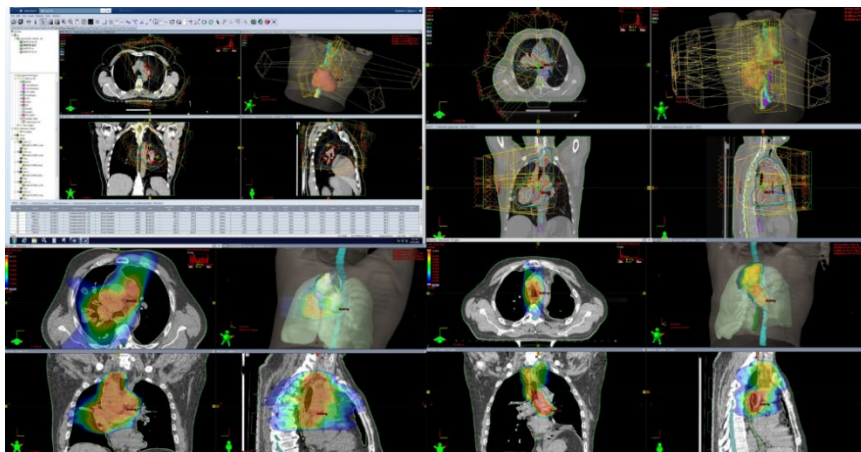


Рис. 1. Примеры стандартных планов лучевого лечения при МРНМРЛ [оригинальный рисунок].

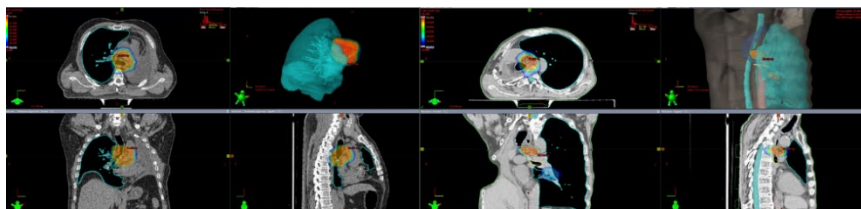


Рис. 2. Примеры планов лучевого лечения при МРНМРЛ по поводу рецидива опухоли после пневмонэктомии справа и слева [оригинальный рисунок].

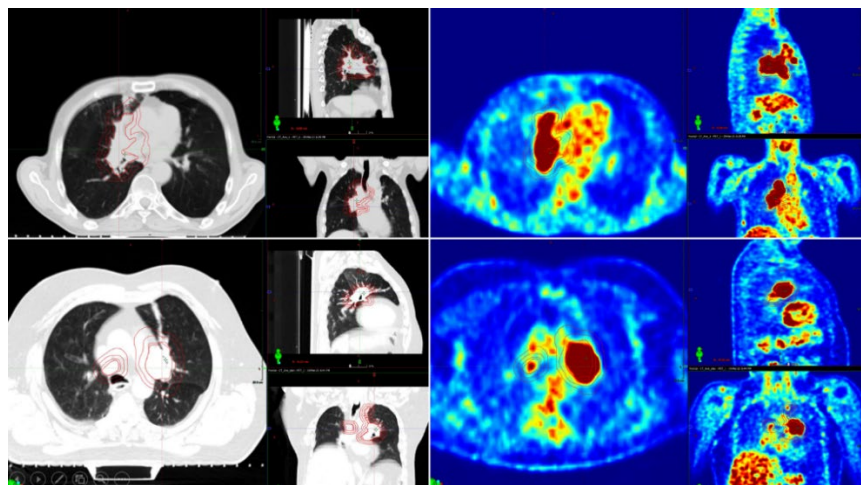


Рис. 3. Примеры использования данных ПЭТ-КТ при планировании лучевого лечения по поводу МРНМРЛ [оригинальный рисунок].

Глава 7.

Роль лучевой терапии в самостоятельном и комбинированном лечении местнораспространенного НМРЛ

Рассмотрим роль лучевой терапии в самостоятельном и комбинированном лечении местнораспространенного НМРЛ.

7.1. Послеоперационная (адьювантная, *post-operative radiotherapy* – **PORT**) в лечении местнораспространенного НМРЛ

Изучение эффективности адьювантной, или послеоперационной лучевой терапии (PORT – *post-operative radiotherapy*) при МРНМРЛ остается предметом пристального внимания в онкологии. Опубликованные в 1998 г. данные крупного метаанализа (PORT-Meta-analysis; 9 РКИ; n=2128) не продемонстрировали преимуществ метода и на долгое время определили негативное отношение к адьювантному облучению, послужив основой клинических рекомендаций [230, 231]. В частности, было констатировано, что адьювантная ЛТ при pN0 и pN1 увеличивает риск смерти на 21%, снижая 2-летнюю общую выживаемость на 7% (HR=1,21; 95% CI:1,08-1,34; p=0,001). При III стадии/pN2 PORT несколько улучшала локальный контроль, но не влияла на общую выживаемость (ОВ).

По данным повторного метаанализа этих же данных с дополнениями, проведенного S. Burdett et al. (2013) (11 РКИ из Кохрановской базы на 2010 г.) – проведение PORT вновь было связано с относительным увеличением риска смерти на 18% со снижением 2-летней выживаемости на 5% при уменьшении частоты местных рецидивов (*local recurrence* – LR) на 24% [58].

В итоге в начале XXI века были пересмотрены мировые стандарты лечения НМРЛ, а частота использования адьювантной ЛТ у больных с МРНМРЛ/N2 значительно снизилась. Если в 1995 г. доля пациентов, у которых использовалась PORT, составляла 65%, то к 2002 г. она сократилась до 37%. При этом вошедшие в описанные метаанализы исследования неоднократно подвергались критике, а среди недостатков отмечались неверное определение показаний к лечению, использование несовременной техники, неправильно подобранные поля облучения и очаговые дозы [14, 187].

В 2006 г. B. Lally et al. была опубликована научная работа, основанная на базе данных «*Surveillance Epidemiology and End Results*» в отношении пролеченных в 1998-2002 гг. 7465 больных НМРЛ II-III стадии, 47% из которых проводили PORT. При этом в когорте больных N0 и N1 использование PORT сопровождалось снижением ОВ, а у пациентов со статусом N2 – статистически значимым увеличением 5-летней выживаемости (27% против 20%) [167].

В метаанализе, проведенном B. Solomon et al. в 2007 г., влияние послеоперационного облучения на выживаемость пациентов с НМРЛ II-IIIА стадии оценивалось как отрицательное, при преимуществах (по данным IALT, JBR 10 и ANITA) адьювантной ХТ на основе платиновых дублетов в 4-5% через 5 лет и в 8-15% в целом [271].

В 2016 г. S. Burdett et al. опубликовали в базе данных Кохрановских

систематических обзоров результаты метаанализа на основе 14 рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), сопоставляющих эффективность только хирургического лечения НМРЛ по сравнению с группой, в которой дополнительно проводилась PORT (Belgium 1966; CAMS 1981; EORTC 08861; GETCB 04CB86; GETCB 05CB88; Italy 2002; Korea 2007; LCSG 773; Lille 1985; MRC LU11; Slovenia 1988). Еще 3 исследования с недостаточно убедительным дизайном (квазирандомизированные) были исключены (Austria 1996; Dymek 2003; LCSG 841). Итоговый метаанализ, включивший значительное число пациентов (2343 участников; 1511 умерших) продемонстрировал значительное ухудшение выживаемости с отношением рисков (hazard ratio – HR) 1,18, т.е. с относительным увеличением риска смерти на 18%. Это эквивалентно снижению общей выживаемости на 5% за два года (95% CI:2-9%) с 58 до 53%, без различия в подгруппах. Так из пациентов, которым проводилось только хирургическое лечение, 2 года после операции прожили 58 из каждых 100 пациентов, а при дополнительном проведении PORT – только 53 [59]. Для местной безрецидивной выживаемости (БРВ) отношение рисков составило HR=1,12 (95% CI:1,01-1,24); $p=0,03$ при отсутствии статистической неоднородности ($I^2=47\%$, $p=0,04$), а для отдаленной БРВ – HR=1,13 (95% CI:1,02-1,24); $p=0,02$, при отсутствии статистической неоднородности ($I^2=31\%$, $p=0,15$) в пользу только хирургического лечения. Анализ общей БРВ обнаружил HR=1,10 (95% CI:0,99-1,21), демонстрируя неблагоприятное воздействие PORT ($p=0,07$) с 10% относительным увеличением риска рецидива или смерти, что эквивалентно абсолютному уменьшению БРВ на 3% в течение 2 лет (95% CI:0-7%) с 48 до 45% (статистическая неоднородность $I^2=26\%$, $p=0,21$). ОВ не зависела от дозы (менее, либо более 45 Гр), метода её подведения (кобальтовая пушка, или линейный ускоритель – ЛУ), стадии, возраста и пола ($p=0,18-0,67$). Авторы сделали вывод о том, что PORT после радикального удаления опухоли при НМРЛ не оправдана и не должна включаться в стандартное лечение [58, 59]. Однако следует учесть, что в этом метаанализе речь идет об исследованиях, проведенных в 1966-2007 годах, на технологическом и методологическом уровне, существенно уступающем современным возможностям.

Основные исследования, в которых получены оптимистичные данные при проведении адъювантной лучевой терапии НМРЛ (ШИА/N1-2):

- База данных SEER (1988-1995 гг., $n=4000$).
- НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург (2012; $n=566$).
- Mayo Clinic (2004 г.), $N=224$.
- Università Cattolica del Sacro Cuore (2005 г.);
- $N=104$. Spanish Lung Cancer Group (2006 г.)
- MD Anderson Cancer Center (2006 г.).
- Систематические обзоры, опубликованных S.H. Patel et al., C. Billiet et al. в 2014 г., включающие HRB и ретроспективные исследования, позволяющие сравнить эффективность использования прежних и современных (только линейные ускорители) методик, продемонстрировали преимущества PORT [42, 223].

Так, анализ базы данных SEER (1988-1995 гг.; $n=4000$),

продемонстрировал, что у больных НМРЛ в группе с N2 удалось добиться улучшения 5-летней ОВ (22% против 16%) и БРВ (30% против 25%). Самым значимым прогностическим признаком было наличие метастазов в четырех и более лимфоузлах [238].

В РКИ Università Cattolica del Sacro Cuore (2002; n=104) PORT до СОД=50,4 Гр / РОД=1,8 Гр значительно снизила риск LR – 23% против 2,2% в группе ЛТ (p=0,002), 5-летняя выживаемость составила 67% против 58%, соответственно (p=0,048), при отсутствии выраженной токсичности [292].

В исследовании С.В. Канаева и соавт. (2012), включившем 566 пациентов, удалось установить, что при IIIA (N2) стадии НМРЛ проведение PORT классическим фракционированием (1,5-2,0 Гр 5 раз в неделю) до СОД 45-55 Гр в сравнении с только хирургическим методом статистически значимо улучшает ОВ – как 1-годовалую (76,7% против 46,6%), так 3-летнюю (31,3% против 19,3%), и 5-летнюю выживаемость (19,7% против 14,7%) (p=0,01) [7].

В работе С. Billiet et al. (2014) оценка выживаемости проведена в 11 РКИ, включающих 2387 пациентов, в 4 из них применялись только ЛУ [42]. Если для всей группы больных не было выявлено положительного эффекта PORT – HR=1,02 (95% CI:0,84-1,24), p=0,84, то при использовании ЛУ против кобальтовой пушки отмечено значимое улучшение выживаемости – HR=0,76 (95% CI:0,61-0,95), p=0,02. Используя коэффициент относительного риска, авторы рассчитали теоретический выигрыш ОВ за счет использования современных технологий PORT при I-III стадиях НМРЛ, HR=1,32. Как показало гипотетическое моделирование, проведение PORT только с использованием ЛУ позволило бы достоверно снизить частоту местных рецидивов: HR=0,31 (95% CI:0,12-0,79), p=0,01 [223].

Любопытные данные опубликованы в 2015 г. С.Д. Corso et al. в отношении радикально оперированных в 1998-2006 гг. 30552 больных НМРЛ II-IIIa стадий на основании национальной базы данных рака (NCDB). Показано, что проведение PORT приводило к снижению показателей пятилетней выживаемости пациентов с N0 (48,0 против 37,7%, p <0,001) и N1 (39,4 против 34,8 %, p <0,001), в то время как у больных с N2 отмечено её увеличение (27,8 против 34,1 %, p <0,001). Причем при СОД 45-54 Гр установлены более высокие показатели 5-летней выживаемости по сравнению с пациентами без ЛТ (38 против 27,8%, p <0,001), в то время как у больных, получавших более 54 Гр, отдаленные результаты значимо не различались между группами HR=0,85 (95% CI:0,76-0,94), p <0,001 [71].

Продолжаются исследования эффективности различных сочетаний адьювантной ЛТ с системным лечением. Одним из важнейших в этом направлении было рандомизированное исследование III фазы по изучению роли адьювантной ХТ/ХЛТ цисплатином и винорелбином в лечении операбельных больных НМРЛ IB-IIIa стадии ANITA PORT (adjuvant Navelbine International Trialist Association, 2008, Douillard J. et al.) в сравнении с группой контроля. Послеоперационное облучение проведено у 232 из 840 больных (33,3% в группе наблюдения и 21,6% в группе химиотерапии). При одномерном анализе PORT оказала отрицательное влияние на ОВ популяции. Пациенты с pN1 статусом имели

более высокие показатели выживаемости после PORT в группе наблюдения (МВ 25,9 против 50,2 месяцев), и более низкие в группе химиотерапии (МВ 93,6 против 46,6 месяцев). Напротив, при статусе рN2 у больных, получавших PORT, отдаленные результаты были лучше, как в группе ХТ (МВ 23,8 против 47,4 месяцев), так и в группе наблюдения (медиана 12,7 против 22 [89]).

В исследовании J.L. Mikell et al., опубликованном в 2015 г., представлены сведения о 2115 радикально оперированных в 2004-2006 гг. больных НМРЛ с рN2, получавших адьювантную химиотерапию, 918 (43,4%) из них дополнительно проведена PORT. Продемонстрировано значимое увеличение медианы выживаемости (МВ) в группе облучения – 42 против 38 мес. и 5-летней выживаемости ($p=0,048$) [208].

В III фазе Швейцарского исследования (RCTs; The Swiss Group for Clinical Cancer Research – SAKK; 23 центра; 2015 г.) проводилось сравнение эффективности трех- и двухмодального лечения (с/без ЛТ). После индукционной ХТ (цисплатин/доцетаксел) пациентов рандомизировали в 2 группы: радикальной операции + ЛТ (СОД=44 Гр/ 22 фракции) и только хирургического лечения. Существенных различий между группами не обнаружено: МВ без прогрессирования 12,8 vs 11,6 мес. (95% CI 9,7-22,9; $p=0,67$); медиана ОВ – 37,1 vs 26,2 мес. (95% CI 19,9-42,1). Токсические реакции и осложнения 3-4 степени в группе ХТ составили 45%, а ХЛТ – 60%. Лучевой эзофагит 3 степени отмечен у 7% больных. Авторы делают вывод, что проведение PORT не дает преимуществ в отдаленных показателях, а, следовательно, проведения неадьювантной ХТ достаточно у больных с IIIA/N2 стадией НМРЛ [229].

По данным метаанализов из базы данных Cochrane в отношении адьювантной ХЛТ:

✓ N. O'Rourke (2010; 2728 пациентов; 19 RCTs): ХЛТ приводит к снижению риска смерти от НМРЛ на 14% по сравнению с только ЛТ.

✓ A. Auperin et al. (2010; 1295 пациентов; 6 RCTs): общая 3-летняя выживаемость увеличилась на 5,7%.

✓ Mikell J.L. et al. (2015; 2115 пациентов): значимое увеличение МВ в группе АХЛТ по сравнению с АХТ – 42 против 38 мес. ($p=0,048$).

Самым свежим в этом отношении является РКИ Lung ART NCT00410683 ($n=501$; Le Pechoux C. et al., 2022), в котором проводили классическую послеоперационную 3D/IMRT ЛТ СОД=54 Гр/ 27-30 фракций. Включались больные с МР НМРЛ IIIA/N2 стадии при PS 0-2, допускалось проведение НАХТ/АХТ, всем выполнялась ПЭТ-КТ с 18Ф-ФДГ. При медиане наблюдения 4,8 года 3-летняя БРВ составила 47% (95% CI 40-54) с ЛТ против 44% (95% CI 37-51) без облучения, а медиана БРВ 30,5 (95% CI 24-49) против 22,8 месяцев (95% CI 17-37) (HR=0,86; 95% CI 0,68-1,08; $p=0,18$). Наиболее частыми НЯ 3-4 степени были пневмонит (5% против <1% в контрольной группе), лимфопения (4% против 0), слабость (3% против <1%). Поздняя сердечно-легочная токсичность 3-4 степени была зарегистрирована у 26 пациентов (11%) в группе ЛТ против 12 (5%) в контрольной группе. Два пациента умерли от пневмонита и один от ХТ-токсичности (сепсиса), все в группе ЛТ. Было сделано заключение о нецелесообразности включения послеоперационного облучения в стандарт лечения при

НМРЛ ШАН2 стадии [173].

Таким образом, совершенствование хирургических вмешательств при НМРЛ, внедрение систематической лимфодиссекции по принципиальным соображениям, появление эффективных препаратов для системного лечения (химио-/ иммуно- и таргетной терапии – ХТ/ИТ/ТТ) неоднократно заставляли возвращаться к оценке роли PORT. Проведенные рандомизированные исследования в конце XX – начале XXI веков так и не смогли однозначно ответить на вопросы о показаниях к проведению PORT. Современные отечественные и зарубежные (NCCN, ESMO) клинические рекомендации в качестве стандарта не рекомендуют использование послеоперационной лучевой терапии при ранних стадиях резектабельного НМРЛ (N0 и N1), при N2 статусе регионарных лимфоузлов вопрос решается индивидуально, в зависимости от количества и величины метастазов, а также традиций и предпочтений клиники [7, 13, 173].

Несмотря на имеющиеся оптимистические данные в отношении адьювантной ХЛТ, современные клинические рекомендации не рассматривают её в качестве стандарта, а использование такой комбинации должно быть опциональным, индивидуализированным, тщательно обоснованным с учетом функциональных резервов и степени распространения процесса, как правило в рамках РКИ.

Синергические эффекты двойных или тройных комбинаций являются предметом многочисленных исследований. Совместное использование ионизирующего излучения, системной терапии и иммунотерапии, возможно некоторых вариантов таргетного лечения может генерировать противоопухолевый иммунитет за счет воздействия на все звенья противоопухолевого ответа:

1. Повреждение ДНК.
2. Сосудистые факторы.
3. Индукция иммуногенной гибели клеток (immunogenic cell death – ICD).
4. Модуляция микроокружения опухоли (tumor microenvironment – TME).
5. Включение немишеных механизмов.

Учитывая, что НМРЛ – опухоль с одним из наиболее высоких уровней репопуляции, логичен особый интерес исследователей к изучению сочетания облучения и химиотерапии, как одновременному (синхронному, конкурентному), так и последовательному (секвенциальному – sequential). Отдельный интерес представляет и радиосенсибилизирующий эффект системного лечения [6, 215]. Термин *аддитивность* (от лат. additivus – «прибавляемый») используют, когда оба компонента (радиация и лекарственное средство) действуют независимыми друг от друга способами, но эффект (в частности, количество погибших клеток) выше, чем можно было ожидать от простого суммирования. Иногда используется понятие intra (sub)-additivity для описания ситуации, когда лекарственный препарат при облучении уменьшает число погибших клеток [7].

Некоторые противоопухолевые препараты значительно увеличивают риск возникновения лучевых реакций и осложнений. Гемцитабин, таргетные препараты и ингибиторы ангиогенеза не рекомендуются для рутинного применения одновременно с ЛТ. Так, применение гемцитабина увеличивает до 30% частоту пневмонитов 3 степени. При использовании в процессе лучевой терапии

антрациклинов, этопозиды, таксанов, таргетной терапии необходимо соблюдать осторожность. Риск развития постлучевого пневмофиброза существенно возрастает при сочетании ЛТ и таких препаратов, как блеомицин, метотрексат, митомицин, нитрозомочевина, алкилирующие агенты, препараты платины, алкалоиды барвинка. Гормонотерапия тамоксифеном, ингибиторами ароматазы связана с удвоением риска пневмофиброза за счет стимулирования секреции TGF β , ускоряющего хемотаксис, активацию нейтрофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов и фибробластов [5, 83, 84, 85].

7.2. Неoadъювантная ЛТ/ХЛТ при местнораспространенном НМРЛ

Место неoadъювантного (индукционного, предоперационного) облучения в лечении местнораспространенного НМРЛ до конца не определено. Наиболее распространенным является мнение о достаточности только индукционной ХТ при МР НМРЛ.

В метаанализе, проведенном в 2012 г. А.А. Shah et al., показано, что ни в одном из включенных 7 исследований не продемонстрировано преимуществ в отдалённых результатах при проведении индукционной ХЛТ в сравнении с только индукционной ХТ, как в рандомизированных исследованиях (HR=0,93, 95% CI:0,54-1,62; p=0,81), так и в ретроспективных (HR=0,77; 95% CI:0,50-1,19; p=0,24) [265].

В метаанализе и систематическом обзоре Y.P. Xu et al. (2015), обобщающем данные использования НАХТ и НАХЛТ в 7 РКИ (EORTC 08941; Intergroup 0139; RTOG 89-01; Katakami 2012; Thomas 2008; Shepherd 1998) перед радикальной операцией (n=1049) у больных НМРЛ IIIA/N2 показано, что частота полных патоморфологических ответов в лимфатических узлах средостения была значимо (OR 3,61; 95% CI 1,07-12,15; p=0,04) выше при использовании лучевого компонента, однако на показателях ОБ (HR=0,79; CI:0,57-1,09) и ВБП это не сказалось (p=0,15) [322]. Это подтвердил и ряд последующих метаанализов (таблица 8). Причем проведение индукционного лечения существенно увеличивает риск послеоперационных осложнений после выполнения пневмонэктомии [237, 322, 323].

Проведенный анализ двух- и трехмодальных алгоритмов, представленный в публикации M. Pless et al. (2015) не обнаружил преимуществ неoadъювантной химиолучевой терапии (НАХЛТ) перед неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) без облучения. Но при этом авторы признают противоречивость роли хирургического лечения при III стадии НМРЛ (данные 2 крупных РКИ) и оставляют окончательный выбор стратегии на усмотрение врача [229].

M. Früh et al. (2019) провели объединенный анализ долгосрочных результатов 3 исследований Швейцарской группы клинических исследований рака SAKK (SAKK 16/96, 16/00 и 16/01) по мультимодальному лечению операбельного НМРЛ III стадии (n=368) у пациентов, которые получали либо предоперационную ЛТ после 3 циклов индукционной ХТ (тримодальная), либо только НАХТ (бимодальная) с использованием 6 и 8 версий классификации TNM. При применении 6 версии TNM 5- и 10-летняя выживаемость составила 38% и 28%

для стадии IIIA и 36% и 24% для стадии IIIB, соответственно. Факторами, связанными с улучшением 5-летней ОВ, были возраст, резекция R0 и полная патологическая ремиссия (pathologic complete remission – pCR) ($p=0,043$, $p < 0,001$ и $p=0,009$). При использовании 8 версии TNM 162 пациента были рестадированы с IIIA на IIIB. 5- и 10-летняя выживаемость составила 41% и 29% при стадии IIIA и 35% и 27% при стадии IIIB, соответственно. Таким образом, рестадирование существенно не повлияло на результаты. Не было различий в эффективности двух- и трехмодального лечения в отношении медианы ОВ – 28 (95% CI: 21-39) против 37 месяцев (95% CI: 24-51), $p=0,9$, а также бессобытийной выживаемости – 12 (95% CI: 9-15) против 13 месяцев (95% CI: 10-22) [117].

Данные основных исследований в отношении предоперационной ЛТ/ХЛТ представлены в таблицах 7, 8.

7.3. Эффективность сочетания хирургического лечения и ЛТ/ХЛТ при местнораспространенном НМРЛ

Интерпретация данных многочисленных исследований в этом направлении затруднительна в связи с несколькими факторами: 1) сложностью набора достаточного количества пациентов; 2) различиями между группами лечения; 3) непрерывными изменениями стандартов лечения; 4) неоднородностью группы N2 и неопределенностью критериев ее резектабельности; 5) с отсутствием однозначных данных о качестве жизни, связанных с различными методами лечения.

Согласованное заключение Европейского общества торакальных хирургов (ESTS – European Society of Thoracic Surgeons) гласит, что дискретные лимфатические узлы размером менее 25 мм в диаметре по короткой оси потенциально операбельны при условии, что нет признаков инвазии лимфатических узлов в соседние структуры [80]. Некоторые исследователи считают критерием операбельности НМРЛ IIIA/N2 единичность или множественность поражения лимфоузлов этой группы. Однако, данные Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer) не показали различий в выживаемости между пациентами этих групп [249].

По данным крупного рандомизированного исследования J.P. Van Meerbeeck, которое многие признают ключевым (2007, 2008; 41 учреждение из группы EORTC – Lung Cancer Group – EORTC-LCG), основанного на значительном числе наблюдений ($n=582$) у больных с IIIA/N2 степенью распространения опухоли после индукционной ХТ как общая, так и безрецидивная выживаемость между группами хирургического лечения и только ХЛТ не отличались ($p=0,59$ и $p=0,605$). Адекватность планирования лечения позволяет обеспечить использование при стадировании ПЭТ-КТ с 18-ФДГ. Отобранные пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом получали три цикла индукционной химиотерапии на основе препаратов платины. В последующем 2 группы по 154 больных были прооперированы, либо только облучены. Оценка комплаентности определялась на основании следующих требований: 1) интервал от последнего дня индукционной химиотерапии до начала ЛТ менее 10 недель, 2)

использование трехмерного планирования, 3) использование коррекции, 4) доза на первичную опухоль и пораженные лимфоузлы средостения 60-62,5 Гр, на непораженные лимфоузлы средостения 40-46 Гр, 5) размер фракций 1,95-2,05 Гр, 6) число фракций 30-32 и 7) общая продолжительность лечения 40-46 дней. Индукционная химиотерапия привела к ответу у 61% больных (95% CI: 57-65%). Показатели ВБП были одинаковыми в обеих группах. Послеоперационная летальность составила 4% в течение 30 дней для всех резекций и 7% для пациентов, перенесших пневмонэктомию. МВ и 5-летняя выживаемость в группе хирургического лечения составили 16,4 мес. и 15,7%, против 17,5 мес. и 14% в группе ЛТ (HR=1,06; CI:0,84-1,35; p=0,596). Таким образом, преимуществ хирургического лечения перед ЛТ в лечебных дозах после индукционной химиотерапии выявлено не было [305, 306].

В работе K.S. Albain et al. (РКИ; Intergroup 0139; n=429; 2009) рандомизированно сопоставляющей результаты ХЛТ у больных III стадией НМРЛ показаны значимые преимущества в БРВ (p=0,017) у пациентов с хирургическим этапом лечения (n=202; операция объемом менее пневмонэктомии – ПЭ), при отсутствии различий в ОВ (p=0,24) по сравнению с группой ЛТ (n=194). Индукционная химиотерапия заключалась в 2 цикла сочетания цисплатина и этопозида (EP) плюс ЛТ 45 Гр. При отсутствии прогрессирования больным 1 группы выполнялась резекция, а во 2-й группе продолжалась непрерывная лучевая терапия до 61 Гр. В обеих группах было проведено два дополнительных цикла EP. МВ в 1 группе составила 23,6 месяца, а во 2 – 22,2 месяца (HR=0,87; 0,70-1,10; p=0,24). 5-летняя выживаемость была 27% против 20% (HR=0,63; 0,36-1,10; p=0,10), медиана ВБП – 12,8 против 10,5 месяцев. Т.е. безапелляционных преимуществ хирургический компонент не продемонстрировал. Для подгруппы хирургического лечения в объеме ПЭ преимущество и вовсе объяснимо было на стороне ХЛТ [18].

В свою очередь в работе W.E.E. Eberhardt et al. (2015; n=246) противопоставление трехмодального лечения – индукционной ХТ и синхронной ХЛТ с включением хирургического лечения и двухмодального – без операции – не обнаружило значимых различий между группами больных с НМРЛ IIIA(N2) и IIIB, при весьма высоких показателях выживаемости в обеих группах. Пациенты с верифицированным заболеванием IIIA(N2) получали индукционную ХТ (цисплатин и паклитаксел), одновременную ХЛТ (РОД=1,5 Гр × 2 раза в сутки/СОД=45 Гр; цисплатин плюс винорелбин), затем у 81 выполнены операции, а у 80 – бустерная ХЛТ до 65-71 Гр. 5-летняя ОВ не различалась между группами ХЛТ – 40% и хирургического лечения – 44% (log-rank p=0,34), как и показатели ВБП 35% против 32% (p=0,75). ОВ через 5 лет составила 34,1% (95% CI, 27,6-40,8%) у всех 246 пациентов, как и для 216 (87,8%), получивших радикальное местное лечение. Авторы делают вывод о том, что обе стратегии обеспечивают хороший прогноз и являются приемлемыми для этой группы больных [94, 95].

В систематическом обзоре и метаанализе РКИ, представленном P.J. McElroy et al. (2015; 805 публикаций, в том числе данные EORTC 08943 и RTOG 89-01; n=868) не обнаружено различий в ОВ между группами пациентов, получивших хирургическое, либо бимодальное лучевое лечение после

индукционной ХТ (HR=1,01; 95% CI:0,82-1,23; p=0,954; статистическая неоднородность $I^2=0\%$, p=0,830). Причем при сопоставлении ОВ с группой, где хирургическое лечение было этапом тримодального лечения, отношение рисков составило HR=0,87 (95% CI:0,75-1,01; p=0,068; $I^2=0\%$, p=0,976). А сравнение эффективности би- и тримодального лечения в целом с результатами в группе хирургического лечения показало HR=0,92 (95% CI:0,81-1,03; p=0,157; $I^2=0\%$, p=0,818) [200].

Кумулятивный метаанализ, проведенный С. Pöttgen et al. (2017; 6 РКИ; n=1322) продемонстрировал отсутствие различий в выживаемости (OS – p=0,78 и PFS – p=0,12) между группами мультимодального лечения МРНМРЛ с хирургическим этапом и без него [233].

М. Evison et al. в 2017 г. представили мнение Британского торакального общества (British Thoracic Society Lung Cancer Specialist) в отношении подходов к лечению НМРЛ сN2. По их мнению, ни один бимодальный метод лечения (например, ХТ + ЛТ) не продемонстрировал превосходства над другим (например, например, ХТ + операция). ХЛТ у пациентов с перспективой выполнения пневмонэктомии может быть предпочтительнее. Многочисленные исследования не продемонстрировали улучшения выживаемости при тримодальном лечении, включающем ХЛТ и хирургическое вмешательство, по сравнению с ХТ и операцией (таблицы 7, 8). Анализ данных литературы позволил авторам предположить, что при определении алгоритмов лечения, исходя из сходных отдаленных результатов, следует учитывать предпочтения пациента, функциональные резервы, наличие сопутствующих заболеваний, различные индивидуальные факторы (например, вероятность пневмонэктомии), влияние на качество жизни, а также опыт и традиции клиник [100].

Глобальный метаанализ 4-х метаанализов РКИ и обновленных данных из основных баз данных (2017; Pubmed, Medline, Embase и Cochrane) показал, что оптимальная стратегия лечения операбельных больных с N2 НМРЛ остается неопределенной. А результаты применения хирургических и нехирургических методов как в би-, так и в тримодальной компоновке идентичны [100].

В таблице 8 представлены данные некоторых метаанализов в отношении эффективности мультимодального лечения при IIIA стадии (N2) НМРЛ (только 3 фаза РКИ, соответственно, высшая степень доказательности).

Основные многоцентровые РКИ 3 фазы, в которых сравниваются различные стратегии лечения НМРЛ N2 (MEDLINE и EMBASE; 1980-2017 гг.) адаптировано из M. Evison et al. (2017) [100]

Исследование	Критерии отбора	Стратегия	Набор	Результаты
Eberhardt W.E.B. et al. (2015) ESPATUE	N2 N3 T4: резектабельные	3 цикла индукционной ХТ Индукционная ХЛТ (45 Гр + 1 курс ХТ) ± Операция	2004-2013 гг. n=246	5-летняя ОВ=44% vs 40%, p=0,34
Pless M. et al. (2015) SAKK trial	N2 (T1-3)	3 цикла индукционной ХТ vs 3 цикла индукционной ХЛТ 44 Гр. ± Операция	2001-2012 гг. n=232	БСВ=11,6 vs 12,8 мес. HR=1,1 (95% CI: 0,8-1,4, p=0,67)
Katakami N. et al. (2012) WJOG9903	N2 (T1-3)	2 цикла индукционной ХТ vs индукционной ХЛТ 40 Гр. ± Операция	2000-2005 гг. n=60	3-летняя ОВ=39,3% vs 51,7%, HR=0,77 (95% CI: 0,42-1,41, p=0,397)
Albain K.S. et al. (2009) Intergroup 0139	N2 (T1-3)	2 цикла индукционной ХТ. Индукционная ЛТ (45 Гр). ± Операция/ ЛТ до 61 Гр.	1994-2001 гг. n=429	5-летняя ОВ=27% vs 20%. HR=0,87 (95% CI: 0,7-1,1, p=0,24)
Thomas M. et al. (2008) GLCCG	N2 N3: T4: операбельный	3 курса индукционной ХТ. ± Операция и PORT 54 Гр против ХЛТ (45 Гр), затем хирургическая резекция	1995-2003 гг. n=558	ВБП=10 мес. vs 9,5 мес., HR=0,99 (95% CI: 0,81-1,19, p=0,87)
Van Meerbeek J.P. et al. (2007) EORTC 08941	Любое N2 при не плоскоклеточном НМРЛ N2, превышающее 4R/5 и 6 при плоскоклеточном	3 курса индукционной ХТ. ± Операция или ЛТ 60-62,5 Гр в 30-32 фракциях.	1994-2002 гг. n=332	5-летняя ОВ=15,7% vs 14%, HR=1,06 (95% CI: 0,84-1,35, p=0,596)
Stephens R.J. et al. (2005)	IIA/N2 (T3N1, T1-3N2)	4 цикла индукционной ХТ ± операция vs ЛТ (50-60 Гр)	1995-1998 гг. n=48	2-летняя ОВ=15% vs 16%, HR=0,91 (95% CI: 0,49-1,72, p=0,78)
Johnstone D.W. et al. (2002) RTOG 89-01	N2	2 курса индукционной ХТ ± операция vs ЛТ (64 Гр)	1990-1994 гг. n=73	4-летняя ОВ=22% vs 22%, p=0,46
Rosell R. et al. (1999)	IIA/N2 (T3N1, T1-3 N2)	Только операция vs 3 цикла индукционной ХТ и хирургическая резекция	1989 г. n=60	5-летняя ОВ=0% vs 17%, p=0,005
Shepherd F.A. et al. (1998)	IIIA (только N2)	2 цикла индукционной ХТ и хирургическая резекция по сравнению с ЛТ (60 Гр)	n=31	ОВ=18,7 мес. vs 16,2 мес.

Примечания: ОВ – общая выживаемость; БСВ, бессобытийная выживаемость; HR – hazard ratio; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Таблица 8

Данные метаанализов в отношении эффективности мультимодального лечения при IIIA стадии (N2) НМРЛ (только 3 фаза РКИ, соответственно, высшая степень доказательности; адаптировано из M. Evison et al. (2017) [100])

Автор	Группы сравнения	Включенные исследования	Результаты
Xu X.L. 2016 г. [323]	ХТ+Хир / ХЛП+Хир vs ХЛП	Shepherd 1998 Johnstone 2002 Stephens 2005 Van Meerbeek 2007 Albain 2009	HR=0,94 (95% CI:0,81-1,09) p=0,44
McElroy P.J., 2015 г. [200]	ХТ+Хир vs ХЛП ХЛП+Хир vs ХЛП ХЛП+Хир vs ХТ+Хир / ХЛП	Shepherd 1998 Johnstone 2002 Stephens 2005 Van Meerbeek 2007 Albain 2009	ХТ+Хир vs ХЛП: HR=1,01 (95% CI:0,82-1,23) p=0,954 ХЛП+Хир vs ХЛП: HR=0,87 (95% CI:0,75-1,01); p=0,068 ХЛП или ХТ+Хир vs ХЛП+Хир: HR 0,92 (95% CI:0,81-1,03) p=0,157
Ren Z. 2015 г. [237]	ХТ+Хир / ХЛП+Хир vs ХЛП	Johnstone 2002 Van Meerbeek 2007 Albain 2009	2-летняя ОВ HR=1,0 (95%CI:0,85-1,17) p=0,98 4-летняя ОВ HR=1,13 (95%CI:0,85-1,51) p=0,39
Xu Y.P. 2015 г. [322]	ХТ+Хир / ХЛП+Хир vs ХЛП ХЛП+Хир vs ХТ+Хир	Shepherd 1998 Johnstone 2002 Van Meerbeek 2007 Thomas 2008 Albain 2009 Katakami 2012	ХТ + Хир / ХЛП + Хир vs ХЛП: HR=0,95 (95%CI:0,81-1,10) p=0,49 ХТ + Хир vs ХЛП + Хир: HR=0,79 (95% CI:0,57-1,09) p=0,15
Примечания: ХТ+Хир = Химиотерапия + хирургическое лечение; ХЛП = Химиотерапия + лучевая терапия; ХЛП + Хир = Химиотерапия + лучевая терапия + хирургическое лечение; HR = Hazards ratio (отношение рисков), ОВ – общая выживаемость.			

7.4. Самостоятельная лучевая и химиолучевая терапия в лечении НМРЛ

Не вызывает сомнения тот факт, что самостоятельная ХЛТ обеспечивает высокий локо-регионарный контроль на уровне 50-60%. Первые сравнительные исследования, продемонстрировавшие преимущества ХЛТ, вначале последовательной (индукционная ХТ на основе цисплатина 2-3 цикла, затем ДЛТ 60 Гр / 30 фракций на 50 день), а затем синхронной были проведены в 1970-90-х годах [54]. По результатам основных исследований на международном симпозиуме ESMO по опухолям грудной полости было констатировано, что 1) химиолучевая терапия – стандарт лечения рака легкого III ст.; 2) фатальная токсичность после ХЛТ редка; 3) новые технологии ЛТ и лекарственного лечения позволяют улучшить локальный контроль. [257, 310].

ЛТ может проводиться одновременно с ХТ (синхронная, конкурентная ХЛТ), либо последовательно (секвенциальная ХЛТ). Доказано, что одновременная ХЛТ превосходит по эффективности последовательную. Если дополнительно перед основным этапом ХЛТ проводится системное лечение, то оно считается индукционным, если после – консолидирующим. Хотя исследование CALGB-39801 и ряд последующих продемонстрировали, что добавление индукционной и консолидирующей химиотерапии не улучшало выживаемость, этот вопрос нельзя считать закрытым, а его изучение продолжается [257, 310].

В РКИ Cancer and Leukemia Group B (CALGB – 8433/ALLIANCE, 1990, 1996; n=155) у больных НМРЛ III стадии проводилось сравнение двух циклов индукционной ХТ цисплатином/винбластином и ЛТ (СОД=60 Гр; 78 пациентов) с ЛТ в самостоятельном режиме (77 пациентов). Медиана ОВ составила 13,8 мес. у 1-й группы пациентов по сравнению с 9,7 мес. для больных, получивших только ЛТ ($p=0,0066$). Однолетняя выживаемость в первой группе пациентов составила 55%, 2-летняя – 26%, 3-летняя – 23% против 40, 13 и 11% соответственно в группе 2. Частота объективного ответа составила 46% против 35% в 1-й и 2-й группах соответственно. 5-летняя выживаемость достигала 17% против 6% в альтернативной группе ($p=0,012$). Побочные эффекты встречались преимущественно в группе с предшествующей ХТ, включая инфекции на фоне нейтропении, а также рвоту [86, 87].

Сходные данные получены и в исследованиях RTOG 8808 и EORTC 08844, последнее показало увеличение показателей 3-летней выживаемости с 2% до 16% при ежедневном введении цисплатина и до 13% при еженедельном. При повторном анализе данных RTOG 8804/8808 M.F. McAleer et al. (n=194/164; 2010;), в которых проводилась индукционная ХТ (2 цикла винбластин/ цисплатин), затем синхронная ХЛТ (цисплатин и ЛТ СОД=60-63 Гр; 6-7 недель) установлены значительные различия ($p < 0,0001$) в ОВ при сравнении групп ответа (CR/PR против SD/PD). При одномерном и многомерном анализе наблюдалась корреляция между ответом на индукционную ХТ и ОВ ($p=0,097$ и $p=0,06$), а при плоскоклеточном раке ОВ была хуже ($p=0,031$ и $p=0,018$). При ковариантном анализе для SD/PD плюс плоскоклеточный гистологический тип отношение рисков достигало 2,25, по сравнению с CR/PR плюс неплюскоклеточный рак ($p=0,007$). Сделано предположение, что пациентам с плоскоклеточным МР НМРЛ лечение следует

начинать сразу с использованием ЛТ/ХЛТ [199].

В исследовании Jeremic et al. (1995) больных рандомизировали в 3 группы: только ЛТ в режиме гиперфракционирования (1,2 Гр 2 раза в день до СОД 64,8 Гр) и в сочетании с введением этопозид и карбоплатина еженедельно и раз в две недели. МВ составила 8, 18 и 13 мес., соответственно, а 3-летняя выживаемость – 6,6, 23 и 16%, соответственно.

В РКИ (n=320, 1999), опубликованном K/ Furuse et al., сравнивающим синхронную (сплит-курс) и последовательную ХЛТ (СОД=56 Гр/ РОД=2 Гр; митомицин, виндезин и цисплатин) частота объективного ответа (ЧОО) составила 84% против 66% (p=0000,2). МВ при синхронной ХЛТ была 16,5 мес., 5-летняя выживаемость – 15,8%, а в альтернативной группе – 13,3 мес. и 8,9%, соответственно (p=0,04). Однако и миелосупрессия в группе синхронной ХЛТ была существенно выше (p=0,0001) [119].

Во II фазе рандомизированного исследования С.Р. Belani et al. (2005), сравнивали результаты лечения 3 групп пациентов с нерезектабельным НМРЛ ША/ШВ, статусом Карновского $\geq 70\%$ и потерей веса $\leq 10\%$. 1 группа получала 2 индукционных цикла ХТ паклитаксел/ карбоплатин с последующей ХЛТ (индукционная/ последовательная); 2 группа – после индукционной ХТ – синхронная ХЛТ с еженедельным введением паклитаксела/ карбоплатина (индукционная/ одновременная) и 3 группа – синхронная ХЛТ с еженедельным введением паклитаксела/ карбоплатина с последующими 2 циклами паклитаксела/ карбоплатина (одновременная/ консолидирующая). ЛТ во всех группах проводилась до СОД=63,0 Гр. При медиане наблюдения 39,6 мес. медиана ОВ составила 13,0, 12,7 и 16,3 мес., соответственно. Во время индукционной химиотерапии гранулоцитопения 3/4 степени развилась у 32% и 38% пациентов в 1 и 2 группах, соответственно. Эзофагит 3/4 степени был более выражен при одновременной ХЛТ во 2 и 3 группах (19% и 28%, соответственно). Сделан вывод о наибольшей эффективности синхронной ХЛТ с последующей консолидацией ценой повышения токсичности [34].

В публикациях Е.Е. Vokes et al. (2007) и Т.Е. Stinchcombe et al. (2009) освещены результаты исследования CALGB 39801 (Cancer and Leukemia Group B; n=366) в котором изучалась роль индукционной ХТ (группа А – 2 цикла карбоплатин АUC6 + паклитаксел 200 мг/м² каждый 21 день) перед проведением синхронной ХЛТ (карбоплатин АUC2 + паклитаксел 50 мг/м² еженедельно; ЛТ 66 Гр 7 недель) в сравнении с группой В только аналогичной ХЛТ. Медиана ОВ в группах значимо не отличалась: 12 vs 14 месяцев (p=0,3), как и 2-летняя ОВ – 29% vs 31%. Частота эзофагитов 3 и 4 степени составила 30% и 2% для группы А против 28% и 8% для группы В, а частота одышки 3 и 4 степени – 11% и 3% против 15% и 4%, соответственно. В целом, предиктивными факторами снижения выживаемости, были потеря веса больше 5%, возраст старше 70 лет, PS, уровень гемоглобина менее 130 г/л (p < 0,05). Однако при медиане наблюдения 88 месяцев не обнаружено различий между группами по всем факторам риска (возраст, пол, раса, ШВ/ША стадии, уровень гемоглобина, ECOG PS, потеря веса). Был сделан вывод, что индукционная ХТ увеличивала токсичность без преимуществ в ОВ [279, 310].

В 2008 г. N. Hanna et al. опубликовали данные III фазы РКИ Hoosier Oncology Group and U. S. Oncology, в котором оценивалась эффективность консолидирующей ХТ доцетакселом после ХЛТ (цисплатин + этопозид + ЛТ 59,4 Гр) при НМРЛ ПИА/ПВ. В связи с неэффективностью подхода РКИ прекращено после набора 203 пациентов. МВ для всех пациентов составила 21,7 мес.; в группе доцетаксела – 21,2 мес., в группе только ХЛТ – 23,2 мес. ($p=0,883$). Токсичность 3-5 степени при приеме доцетаксела включала фебрильную нейтропению (10,9%) и пневмониты (9,6%), а 5,5% больных умерли от осложнений. Сделан вывод о повышении токсичности без улучшения выживаемости.

В метаанализе из базы данных Cochrane, представленном O'Rourke N. et al. (2010) проанализированы данные 19 РКИ ($n=2728$), показавшие, что синхронная ХЛТ по сравнению с только ЛТ значительно снижала на 14% общий риск смерти (HR 0,71, 95% CI 0,64-0,80; I(2) 0%; $n=1607$), увеличивая ВВП (HR=0,69, 95% CI 0,58-0,81; I(2) 45%; $n=1145$), при более высокой токсичности. Дополнительный анализ данных 6 РКИ ($n=1024$) в отношении эффективности одновременной и последовательной ХЛТ показал несомненные 10% абсолютные преимущества 2-летней ОВ первой группы (HR 0,74, 95% CI 0,62-0,89; I(2) 0%; $n=702$). При этом выше была частота тяжелых эзофагитов (RR 4,96, 95% CI 2,17-11,37; I(2) 66%; $n=947$), без статистически значимого увеличения числа смертей (RR 2,02, 95% CI 0,90-4,52; I(2) 0%; $n=950$) [215].

Два метаанализа, опубликованные с разницей в 11 лет, продемонстрировали преимущество платиносодержащих комбинаций с ЛТ в плане снижения риска смертности от РЛ почти в два раза по сравнению с другими схемами (30% против 18%) и в отношении увеличения 2-летней выживаемости на 4%. В метаанализе 6 исследований ($n=1205$; WJLCG, RTOG 9410, GMMMA Ankara, GLOT-GFPC NPC, EORTC 09972, CALGB), представленном онкологическим центром Goustaive-Roussy и опубликованном A. Aurégin et al. (2010, 2012), изучалась эффективность одновременной и последовательной ХЛТ при МРНМРЛ. Медиана наблюдения составила 6 лет. Было продемонстрировано, что при синхронной ХЛТ на 5,7% выше показатели 3-летней ОВ (18,1% vs 23,8%; HR=0,84; 95% CI 0,74-0,95; $p=0,004$), и на 4,5% 5-летней ОВ (15,1% vs 10,6%). Статистически значимыми оказались преимущества в отношении 5-летней ВВП (29% vs 35%; HR=0,90; 95% CI 0,79-1,01; $p=0,07$), локорегионарного прогрессирования (HR=0,77; 95% CI 0,62-0,95; $p=0,01$), без существенных различий в отдаленном метастазировании (HR=1,04; 95% CI 0,86-1,25; $p=0,69$) и легочной токсичности, при более выраженной острой токсичности 3-4 степени для пищевода (18% vs 4%; RR=4,9; 95% CI 3,1-7,8; $p<0,001$) [25, 26].

В работе Н.М. Аскерова (2010) показано, что при проведении синхронной конформной 3D-ХЛТ (гемцитабин / цисплатин) объективный эффект получен у 70,6% пациентов (14,7% полный регресс и 55,9% – частичный), а стабилизация достигнута у 23,5%. Отмечены осложнения III-IV степени: анемия – 8,8%, нейтропения – 23,5%, тромбоцитопения – 17,6%, тошнота и рвота - 5,9% периферические нейропатии – у 2,9% [3].

В РКИ RTOG 9410 (2012; $n=610$) пациенты были рандомизированы в 3 группы: последовательная ХЛТ (РОД=2 Гр/ СОД=60 Гр/ 30F/ 6 нед);

одновременная ХЛТ и синхронная ХЛТ с гиперфракционированием (РОД=1,2 Гр × 2 р/сут. / СОД=69,6 Гр/ 58Ф/ 6 нед). Было показано, что синхронная ХЛТ при НМРЛ (42% IIIA и 57% IIIB) приводит к улучшению ОВ по сравнению с индукционной ХЛТ или только ХТ, ОВ для анализируемых групп составила 14,6 vs, 17 vs, 15,6 мес.; 5-летняя OS 10% vs 16% vs 13%; LF 39% vs 30% vs 29% (p=0,046) и DM 45-47%. При среднем периоде наблюдения 11 лет частота острых негематологических токсических эффектов 3-5 степени была выше при одновременной ХЛТ, но поздние токсические эффекты были одинаковыми [75].

В исследовании N. Ezer et al. (n=1878; 2014) сравнили результаты синхронной ХЛТ у пожилых больных (старше 65 лет) с неоперабельным НМРЛ III стадии (регистр Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare – SEER). 1552 (83%) пациентов получали карбоплатин (77% в комбинации с паклитакселом) и 17% цисплатин (67% в комбинации с этопозидом). Медиана ОВ пациентов, получавших цисплатин, составила 16 мес. по сравнению с карбоплатином – 15 мес. Скорректированные модели Кокса не обнаружили различий в ОВ (HR:0,98; 95% CI: 0,86-1,12) и опухоль-специфической выживаемости (HR:0,99; 95% CI: 0,84-1,17). Скорректированные показатели нейтропении (OR:0,35; 95%CI: 0,21-0,61), анемии (OR:0,67; 95%CI: 0,51-0,89) и тромбоцитопении (OR:0,51; 95%CI: 0,31-0,85) были ниже при использовании карбоплатина, а другие виды токсичности не отличались между группами [101].

R. Santana-Davila et al. (2015) в ходе анализа данных лечения 1842 больных (регистры VHA – Veterans Health Administration, 2001-2010 гг.) подтвердили отсутствие различий в показателях ОВ при сравнении схем этопозид/ цисплатином и карбоплатин/ паклитаксел (HR=0,97; 95% CI, 0,85 to 1,10). Однако доля осложнений в группе цисплатина была достоверно выше, в частности: инфекционных осложнений – 47,3% против 39,4% (p=0,0022), почечной недостаточности – 30,5% против 21,2% (p <0,001), эзофагитов III-IV степени – 18,6% против 14,4% (p=0,0246). Также было больше госпитализаций (2,4 против 1,7; p <0,001) и амбулаторных посещений (17,6 против 12,6; p <0,001) [251].

В РКИ III фазы S. Senan et al. (2015; n=555) при сравнении синхронной ХЛТ (цисплатин / этопозид против цисплатин / пеметрексед) МВ составила 26,8 и 25 месяцев соответственно (p>0,05). Однако выше токсичность была в группе этопозид – (79% против 68%), в т.ч. в отношении нейтропении 3-4 степени (29% против 18%), дисфагии 3-4 степени (5,9% против 6,7%) [262].

В РКИ W.E.E. Eberhardt et al. (ESPAUE; 2015) 246 пациентов с IIIA и IIIB стадиями НМРЛ получали индукционную химиотерапию (3 цикла цисплатин 50 мг/м² в 1 и 8 дни с паклитакселом 175 мг/м² в 1 день с интервалом в 21 день) и синхронную химиолучевую терапию (СОД 45 Гр; 1,5 Гр 2 два раза в сутки; цисплатин 50 мг/м² во 2 и 9 дни с винорелбином 20 мг/м² во 2 и 9 дни). При медиане наблюдения 78 месяцев отдалённые результаты были вполне удовлетворительные и статистически значимо не различались между группами: 5-летняя ОВ 44% против 40% (log-rank p=0,34) и БРВ 32% против 35% (p=0,34) [94, 95].

В RTOG 0617 (III фаза РКИ; 2015, 2019), результаты которого представили J.D. Bradley et al. сравнивали ОВ после стандартной конформной синхронной

ХЛТ с цетуксимабом и без (n=147/166) и при эскалации дозы с цетуксимабом и без (n=110/121) у больных с неоперабельным НМРЛ III стадии (66% IIIA). Медиана наблюдения составила 5,1 года. Было 3 нежелательных явления 5 степени в группе стандартной дозы ЛТ 60 Гр и 9 в группе повышенной дозы 74 Гр. Связанные с лечением дисфагия ≥ 3 степени и эзофагит возникали у 3,2% и 5,0% пациентов в 1 группе и 12,1% и 17,4% во второй (p=0,0005 и <0,0001). Не было различий в легочной токсичности и НЯ степени ≥ 3 20,6% и 19,3%. Медиана ОВ составила 28,7 против 20,3 мес. (p=0,0072), а показатели 5-летней ОВ и ВВП 32,1% и 23% и 18,3% и 13% (p=0,055) соответственно. Применение цетуксимаба не улучшало выживаемость при повышенной токсичности. Показатели 2-летней выживаемости в контрольной группе были аналогичны показателям в исследовании PACIFIC [50].

В Peking Union Medical College проведена III фаза многоцентрового исследования (n=200), результаты которого опубликованы J. Liang et al. (2017), для сравнения эффективности ХЛТ с использованием 2 схем: эпотозид/ цисплатин (EP) q4 недели или карбоплатин/ паклитаксел (TC) еженедельно при синхронной ХЛТ СОД=60-66 Гр у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии. При медиане наблюдения 73 месяца 3-летняя ОВ была на 15,0% выше в группе EP, чем в группе TC – 41% vs 26% (95% CI 2,0-28,0%; p=0,024), а МВ составила 23,3 vs 20,7 мес. (log-rank test p=0,095; HR=0,76, 95%CI 0,55-1,05). Частота лучевых пульмонитов ≥ 2 степени была выше в группе TC (33,3% vs 18,9%, p=0,036), а эзофагитов ≥ 3 в группе EP (20,0% vs 6,3%, p=0,009) [176]. Сходные данные в отношении повышенного риска пульмонитов при использовании схемы TC получены и в ранее проведенном исследовании STRIPE [219, 220].

M. Ying et al. (2019) провели метаанализ 12 РКИ в отношении эффективности индукционной ХТ, консолидирующей ХТ и/или синхронной ХЛТ. Добавление химиотерапии до или после ХЛТ не повлияло на показатели ЧОО (ORR) и показатель контроля заболевания (DCR – disease control rate). Оценка влияния этих методов на клинические исходы при МРНМРЛ не продемонстрировала преимуществ индукционной и консолидирующей химиотерапии в показателях OS и PFS по сравнению с теми, кто получал только ХЛТ. Количество НЯ 4-й степени было больше у пациентов, перенесших дополнительную химиотерапию. Наиболее распространёнными были нейтропения, дисфагия и эзофагит.

Можно констатировать, что самостоятельная ХЛТ (без хирургического этапа) при МРНМРЛ обеспечивает высокий локорегионарный контроль на уровне 50-60%. Только лучевая терапия позволяет добиться МВ в 8-11,5 мес. при 1 летней ОВ 35-47%, 2-летней 12-16%, 3-летней 10-12%. Последовательная ХЛТ предоставляет возможность увеличить МВ до 13-15,5%, 1 летнюю ОВ до 50-57%, 2-летнюю до 20-28%, 3-летнюю до 19-23%, а 5-летнюю до 7-9%. Синхронная ХЛТ обеспечивает улучшение МВ до 14-29%, 2-летней ОВ до 28-33%, 3-летней до 40-43% и 5-летней до 32-44%. Доказано, что одновременная ХЛТ по эффективности превосходит последовательную, обеспечивая на 14% меньший общий риск смерти и преимущества в 10% для 2-летней ОВ, в 6% для 3-летней ОВ и в 4,5% для 5-летней ОВ. При синхронной ХЛТ выше показатели выживаемости, значимы преимущества локорегионарного контроля, при

увеличении легочной и пищеводной токсичности.

Оптимальный режим системного лечения, назначаемого в рамках ХЛТ при МРНРЛ до конца не определен. Хотя многие РКИ продемонстрировали, что добавление индукционной и консолидирующей химиотерапии не улучшало выживаемость, этот вопрос нельзя считать закрытым, а его изучение продолжается.

7.5. Роль дополнительного стереотаксического облучения первичной опухоли («boost») при НМРЛ

По данным ряда авторов СТЛТ может использоваться для дополнительной эскалации дозы («boost») в первичной опухоли при проведении ЛТ/ХЛТ/РИТ местнораспространенного и метастатического НМРЛ, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить лучевую нагрузку на нормальную легочную паренхиму. Предложена методика эскалации дозы на области гиперметаболической активности по ПЭТ-КТ – так называемый симультанный интегрированный буст (SIB-IMRT) [297].

S.D. Karam et al. (2013) продемонстрировали данные ретроспективного анализа эффективности лечения 16 пациентов с III стадией НМРЛ (38% IIIA, 56% IIIB), которым была проведена конвенциональная ХЛТ до средней СОД 50,4 Гр (45-60 Гр) с последующей СТЛТ и дополнительным повышением дозы (boost) на резидуальную опухоль (20-30 Гр за 5 фракций) с планированием на интервальной КТ. При медиане наблюдения 14 месяцев 1-летняя ОВ, ВБП, ЛК, регионарный контроль (RC – regional control) и контроль отдаленных метастазов (DC – distant control) составили 78%, 42%, 76%, 79% и 71%, соответственно. Медиана ВДП и возникновения регионарных рецидивов (RF – regional failure) были 10 и 18 месяцев. Пожилой возраст и N-статус были неблагоприятными прогностическими факторами для ВБП ($p < 0,05$). Пневмониты ≥ 2 степени развились у 25% пациентов [158].

J. Feddock et al. (2013) провели проспективное исследование (Univ. Kentucky) с участием 35 пациентов II-III стадии НМРЛ, получавших конвенциональную ХЛТ до СОД 60 Гр, с последующим повышением дозы (boost) с использованием СТЛТ – 20 Гр за 2 фракции или 19,5 Гр за 3 фракции (для парамедиастинально расположенных опухолей). Стереотаксический буст подводился на резидуальную первичную опухоль (≤ 5 см) с планированием по интервальной КТ (ПЭТ-КТ). При медиане наблюдения 13 месяцев ЛК составил 82,9%. Частота острых и поздних пневмонитов 2-3 степени достигала 17% и 9%, соответственно. У двух пациентов отмечены рецидивы с формированием крупных полостей, что было сопряжено с высоким риском фатальных геморрагических осложнений и приравнялось к токсичности 5 степени. Только пожилой возраст ($p=0,0147$), статус курения ($p=0,0505$) и высокая средняя доза в легких ($p=0,0295$) были значимо связаны с развитием лучевых пульмонитов [105].

В исследовании M. Trovo et al. ($n=17$; 2013) у пациентов с рецидивирующим, или прогрессирующим НМРЛ, которые ранее получили радикальную ЛТ до СОД=50-60 Гр, изучалась возможность использования СТЛТ (СОД=30 Гр/5-

6F/ эквивалентно 37,5-40 Гр до кумулятивной EQD2=87-100 Гр). При медиане наблюдения 18 месяцев только у 2 пациентов было локальное прогрессирование, 1-летний ЛК составил 86% через 1 год, 1-летняя ОВ достигала 59%, 2-летняя – 29%, а медиана ОВ – 19 месяцев. У 4 пациентов (23%) развился лучевой пульмонит 3 степени, у 1 – фатальный, ещё 1 больной умер от легочного кровотечения через 2 месяца после SBRT. Максимальная доза на сердце, D5 и D10 коррелировали с риском радиационного пульмонита ($p < 0,05$). Авторы констатировали хорошие результаты локального контроля ценой высокой токсичности [294].

В публикации D.R. Gomez et al. (2016; $n=74$) при МН для всех рандомизированных пациентов 12,4 месяцев (IQR 5-52-20-30) медиана ВБП в группе местной консолидирующей терапии составила 11,9 месяцев (0% CI 5,7-20,9) против 3,9 месяцев (2,3-6,6) в группе поддерживающей терапии (HR=0,35; 90% CI 0,18-0,66; $p=0,0054$), без значимых различий в частоте нежелательных явлений [126]. По данным P. Iyengar et al. (2018; $n=29$) отмечено значительное улучшение ВБП в группе СТЛТ в сочетании с поддерживающей ХТ до 9,7 мес. по сравнению с 3,5 мес. в группе только ХТ ($p=0,01$), без увеличения токсичности, при меньшем количестве рецидивов и прогрессирования [149].

В исследовании J.T. Naper et al. ($n=12$; 2016; НМРЛ III стадии 92%) проводилась ХЛТ СОД=50,4 Гр/28F с последующим стереотаксическим облучением первичной опухоли и регионарных лимфоузлов, если они подходили для буст-терапии (<120 и <60 см, соответственно). SBRT проводилась в 2 фракциях с эскалацией дозы с 16 до 28 Гр в 4 когортах доз (по 3 пациента). Максимальная доза была достигнута без острой токсичности 3-5 степени. При медиане наблюдения 16 месяцев локорегионарный контроль в течение 1 года (local-regional control – LRC) составил 78%: 50% при СОД <24 Гр и 100% при СОД \geq 24 Гр ($p=0,02$). 1-летняя ОВ достигала 67%. Поздняя тяжелая токсичность наблюдалась только у 1 больного – фатальное легочное кровотечение (5 степень). Сделано заключение, что стереотаксический буст после ХЛТ хорошо переносится [140].

7.6. Лучевая терапия при олигометастатическом НМРЛ

Паллиативная ЛТ при метастатическом НМРЛ (IV стадии) обычно используется для облегчения таких симптомов, как боль, кашель или кровохарканье.

В 1995 г. для описания ограниченного метастазирования любой солидной опухоли S. Hellman и R.R. Weichselbaum были введены термины «олигометастаз» и «олигометастатическая болезнь» (ОМБ – oligometastatic disease – OMD) [139]. Согласно консенсусу ASTRO-ESTRO-2020 основными признаками ОМБ является наличие 1-5 отдаленных метастазов, при этом контроль над первичным очагом не обязателен. В 2020 году M. Guckenberger et al. в журнале Lancet предложили достаточно сложную и спорную классификацию ОМБ, в которой выделяются истинные олигометастазы (впервые выявленные) и индуцированные (ранее был диагностирован полиметастатический процесс, перешедший в олигометастатический) и множество их подтипов [130].

Главной характеристикой ОМБ является возможность эффективного и

безопасного локального контроля над ней. Для его достижения перспективным представляется использование ЛТ, главным образом стереотаксического облучения олигометастатических очагов. Прежде всего такой подход был использован при поражении головного мозга [130].

В исследовании D.W. Andrews et al. (n=333; 2004) пациенты с 1-3 метастазами в головном мозге были рандомизированы в группы тотального облучения всего головного мозга (whole brain radiation therapy – WBRT), либо WBRT с последующей стереотаксической радиохирургией. Во второй группе зафиксировано значимое преимущество в выживаемости (медиана 6,5 против 4,9 месяцев, $p=0,0393$) и в стабилизации или улучшении PS через 6 месяцев наблюдения (43% против 27%; $p=0,03$) [21].

Позже подобная тактика оказалась оправданной и при олигометастазах в других органах. D.R. Gomez et al. (n=49; 2016) провели РКИ, в котором больные с метастатическим НМРЛ (1-3 очага), без признаков прогрессирования после первой линии ХТ были рандомизированы в группу поддерживающей терапии, либо в аблативную (операция, или СТЛТ). Промежуточный анализ показал значимое улучшение ОВ ($p=0,0054$). Дальнейший анализ продемонстрировал очевидные преимущества в аблативной группе в ОВ: 41,2 против 17 месяцев ($p=0,017$) и выживаемости после прогрессирования – 37,6 против 9,4 месяцев ($p=0,034$). Из 20 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование в группе наблюдения, 9 провели СТЛТ достигнув МВ 17 месяцев. Дополнительной токсичности 3 степени и выше не отмечено. В связи с несомненной эффективностью подхода исследование было досрочно закрыто [126, 127].

В РКИ P. Iyengar et al. (n=29; 2018) больные с верифицированным метастатическим НМРЛ IV стадии после 4-6 курсов ХТ на основе препаратов платины, с частичным ответом или стабилизацией, с оставшимися 1-5 метастатическими очагами были рандомизированы на проведение СТЛТ, либо на поддерживающую химиотерапию. Зафиксировано увеличение ВБП с 3,5 месяцев до 9,7 месяцев, без значимых различий в частоте осложнений [149].

В исследовании PEMBRO-RT, представленном W.S.M.E. Theelen et al., пациенты (n=76) с метастатическим НМРЛ были рандомизированы на группы лечения пембролизумабом в комбинации с СТЛТ и без. Частота ОО через 3 месяца в группе облучения оказалась 36% против 18%, не достигнув статистической значимости, при дисбалансе групп по показателю экспрессии PD-L1 [287, 288].

РКИ 2 фазы SABR-COMET, проведенное D.A. Palma et al. (2020), сравнивало ОВ у больных с метастатическим раком любых локализаций при условии контроля над первичной опухолью и при наличии не более 5 метастазов. Установлено несомненное увеличение ОВ (42,3% против 17,7%, $p=0,006$) и ВБП (17,3% против 0, $p=0,001$) в группе СТЛТ, без ухудшения качества жизни в течение 6 месяцев наблюдения [219, 220].

В работе J. Welsh et al. (2020; n=100) опубликованы результаты аналогичного исследования. В первой группе пациенты получили гипофракционированную лучевую терапию (45 Гр за 15 фракций; РОД=3 Гр), другие СТЛТ (50 Гр за 4 фракции; РОД=12,5 Гр). Абскопальный эффект наблюдался у 38% больных в группе СТЛТ, у 10% при гипофракционированном облучении, у 20% – с использованием

только пембролизумаба без ЛТ, и у 43% пациентов, которые получили только пембролизумаб, но ранее проходили курс ЛТ. Продемонстрированы значительные различия в достижении абскопального эффекта (19,7% против 41,7%, OR=2,96, $p=0,0039$), ВБП (4,4 месяца против 9 месяцев, HR=0,67, $p=0,045$) и ОВ (8,7 месяцев против 19,2 месяцев, HR=0,67, $p=0,0004$). У пациентов с низкой экспрессией PD-L1 медиана ВБП составила 4,6 против 20,8 месяцев для пембролизумаба с ЛТ и без нее ($p=0,004$) [314, 315].

Показано, что локальная консолидирующая СТЛТ при олигометастазах НМРЛ улучшает результаты лечения после 1 линии системной терапии. Во II фазе голландского РКИ PEMBRO-RT ($n=92$; Breen W.G., et al., 2020) проводилась ИТ пембролизумабом с СТЛТ (24 Гр / 3 фракции на 1 очаг) или без нее при метастатическом НМРЛ, с оценкой эффекта через 12 недель. ЧОО составила 18% против 36% ($p=0,07$), ВБП – 1,9 против 6,6 месяцев ($p=0,19$), ОВ – 7,6 против 15,9 месяцев ($p=0,16$). При 0% окрашивании PD-L1 эффект от лечения составил 22% в группе СТЛТ против 4% в альтернативной. В группе СТЛТ не наблюдалось увеличения токсичности [53].

Продолжаются исследования с изучением эффективности лечения в зависимости от числа очагов SABR-COMET 3 – до 3 очагов, SABR-COMET 10 – от 4 до 10 (ClinicalTrials.gov).

7.7. Протонная лучевая терапия в лечении НМРЛ

Обычная конвенциональная ЛТ основана на облучении рентгеновскими лучами (фотоны). Протоны взаимодействуют с тканями и поглощаются иначе, они имеют массу и заряд. Масса дает импульс ускоренным частицам, а заряд действует как тормоз. Протоны входят в ткань и начинают замедляться, отдавая небольшую часть энергии, пока не достигнут критической глубины, на которой они высвобождают всю оставшуюся энергию на очень коротком расстоянии. Эта глубина определяется кинетической энергией, передаваемой протону системой ускорения (циклотрон или синхротрон).

Протонная ЛТ (Proton beam radiotherapy – PBT) по своим физическим и радиобиологическим характеристикам отличается от традиционного рентгеновского (фотонного) облучения. Ключ к пониманию радиационных эффектов лежит в пространственном распределении выделения энергии и связанных с ними радиационно-индуцированных эффектов, в том числе двухцепочечных разрывов ДНК. PBT, благодаря наличию пика Брэгга, позволяет подводить максимальную дозу к мишени при соблюдении низких доз в органах риска, уменьшая токсичность, сохраняя функциональные резервы, повышая качество и продолжительность жизни.

Между фотонной и протонной терапией существуют различия в линейной передаче энергии (ЛПЭ – linear energy transfer – LET) и относительной биологической эффективности (ОБЭ – relative biological effectiveness – RBE), особенно в дистальных сегментах расширенного пика Брэгга (spread out Bragg peak – SOBP). Значение RBE=1,1, принятое при использовании PBT в клинической практике, основано на данных о выживании клеток *in vitro* и в экспериментах на

животных. RBE определяется как соотношение доз, необходимых для достижения одинаковой биологической эффективности при различных методах ЛТ и зависит от дозы и биологических конечных точек (или α/β , если характеризуется линейно-квадратичным соотношением доза-ответ). Наблюдается тенденция к увеличению RBE по мере уменьшения α/β или дозы за фракцию. В ряде исследований показано, что принятая единая стандартная поправка относительной биологической эффективности (RBE) протонов не является универсально равной 1,1, а изменяется в зависимости от характера ткани и глубины проникновения, и способна возрастать до 1,3 к концу пробега пучка, т.е. увеличивать дозу на 30% и выше. Нет четкого понимания и в отношении конкретной глубины окончания пика Брэгга (феномен «погрешности диапазона дозы»), величины отступов при планировании. Помимо дозы и α/β , RBE зависит от LET – среднего количества энергии, которое излучение передает среде на единицу длины, а структура трека ионизирующей частицы определяет физические характеристики поля излучения.

При PBT различия в LET, RBE и низкое α/β усугубляют радиобиологические неопределенности доставки дозы, особенно при планах с близостью окончания SOBР к чувствительным структурам, когда дистальный конец лечебного поля направлен, например, к стволу мозга. Отчасти оптимизация планов на основе LET вместо RBE позволяет обойти неопределенности RBE. Публикация D. Naas-Kogan et al. (2018) свидетельствует, что National Cancer Institute в мае 2016 г. собрал семинар по эффективности и безопасности протонной терапии у детей, проходящих PBT по поводу первичных опухолей задней черепной ямки ($n=671$), в связи с тем, что в проспективных исследованиях зарегистрировали слишком высокую частоту симптомного некроза ствола мозга – 2,38% (летальный некроз – 0,4%). После принятия модифицированных рекомендаций уровень токсичности для ствола мозга ≥ 2 степени удалось снизить с 12,7% до 0%. Были представлены рекомендации по планированию лечения, согласованы ограничения для ствола мозга, обобщены актуальные данные о LET и ее связи с RBE [134].

Протонная лучевая терапия все чаще используется и в лечении НМРЛ. В исследовании S. Sejpal et. al. (2011), выполненном в MD Anderson Cancer Center произведено сравнение токсичности синхронной ХЛТ (паклитаксел + карбоплатин) при использовании различных методик облучения – протонной терапии (74 Гр), 3D-ЛТ и IMRT (по 63 Гр). Показано, что несмотря на более высокую СОД частота тяжелых (≥ 3 ст.) пневмонитов и эзофагитов в группе протонной терапии была ниже (2 и 5%), чем при 3D-ЛТ (30 и 18%) и IMRT (9 и 44%) – $p < 0,001$, независимо от расположения и размеров опухоли. Протонная терапия проводилась на синхротроне переменной энергии при весовом коэффициенте излучения (radiation weighting factor), равном 1,1 [263].

В исследовании J.Y. Chang et al. (2017), включившем 64 больных неоперабельным НМРЛ IIIA/IIIB, с медианой наблюдения 27,3 месяца в целом и 79,6 месяцев для выживших, проводилась синхронная ХЛТ – протонная ЛТ 74 Гр (РОД=2 Гр / 37 фракций; RBE=1,1) и еженедельные введения карбоплатина с паклитакселем. Медиана ОВ составила 26,5 месяцев, 5-летняя ОВ – 29% (95%

CI:18-41%), 5-летняя ВБП – 22% (95% CI:12-32%); 5-летнее отдалённое метастазирование и локальные рецидивы составили 54% и 28%, соответственно. Частота острого эзофагита 2 и 3 степени достигали 28 и 8%, соответственно, а пульмонит развился у 2% [64].

В проспективном РКИ Z. Liao et al. (2018) проводилось прямое сравнение IMRT с протонной ЛТ с пассивным рассеянием (passive scattering proton therapy – PSPT), с Байесовской адаптивной рандомизацией и формированием 2 планов для каждого вида лечения. Пациентов с более оптимальными планами IMRT оказалось больше. Если дозы для сердца, а также V5 и V10 для легких при протонной ЛТ были меньше, то V20 для лёгких оказались выше. Частота лучевых пульмонитов ≥ 3 степени для всех пациентов составила 8,1% (IMRT, 6,5%; PSPT, 10,5%); показатели LF составили 10,7% (все), 10,9% (IMRT) и 10,5% (PSPT). Медиана ОБ составила 29,5 месяцев в группе IMRT и 26,1 месяца для пациентов в группе протонного облучения ($p=0,297$). В итоге не обнаружено значимых различий в показателях ЛК, ОБ и частоте осложнений [177].

По данным K.A. Higgins et al. (2017), основанным на Национальной раковой базе данных США (National Cancer Database), протонная ЛТ ($n=309$) по сравнению с фотонной ($n=1549$) демонстрирует значимо лучшую 5-летнюю ОБ в целом [HR=1,21; 95% CI:1,06-1,39; $p < 0,01$] – 22% против 16% ($p=0,025$). Для пациентов с II/III стадиями НМРЛ ($n=138871$) фотонная ЛТ продемонстрировала худшую выживаемость (HR=1,35; 95% CI:1,10-1,64; $p < 0,01$). Однако дальнейший мультивариантный анализ показал, что для 3D-конформной ЛТ и IMRT не было статистически значимого улучшения ОБ по сравнению с PBT (HR=1,12; 95% CI:0,94-1,34; $p=0,19$ и HR=1,02; 95% CI:0,85-1,22; $p=0,83$, соответственно) [142].

Обсуждается возможность клинического использования метода протонного облучения «FLASH-RT» с подведением вместо стандартных доз 1-5 Гр в минуту сверхмощных «вспышек» 40-100 Гр в секунду и более. Первое сообщение об эффекте FLASH было сделано S. Hornsey в 1966 году, а сам термин введен в 2014 г. V. Favaudon et al. и группой Vozenin. Изначально использовались источники электронов, а сейчас, в основном, изучаются высокоэнергетические установки PBT. Защитный эффект FLASH, т.е. снижение радиационно-индуцированной токсичности для нормальных тканей, пока не объяснен, и, предположительно, включает уровень оксигенации тканей, метаболизм активных форм кислорода, фактическое потребление кислорода во время облучения, кинетику диффузии кислорода из окружающих тканей, дифференциальную репарацию ДНК, изменения иммунного ответа. Экспериментальные исследования на животных демонстрируют высокую эффективность и низкую токсичность технологии протонной вспышкой в сравнении с пучками протонов с обычной мощностью дозы ($p < 0,05$) [37, 104, 145, 147].

Глава 8.

Эффективность сочетания лучевой терапии с иммунотерапией и таргетным лечением

Рассмотрим эффективность сочетания лучевой терапии с иммунотерапией и таргетным лечением.

8.1. Общие вопросы радиоиммунотерапии

В последние годы описаны и сформулированы новые механизмы синергизма лучевого лечения и иммунотерапии. Ионизирующее излучение может генерировать противоопухолевый иммунитет за счет индукции иммуногенной гибели клеток (immunogenic cell death – ICD) и модуляции микроокружения опухоли (tumor microenvironment – TME) [212].

К радиационно-индуцированным иммунным процессам и абскопальным эффектам относятся: 1) ко-стимулирующая иммунная сигнализация с цитокинами и хемокинами, активирующими и рекрутирующими Т-клетки; 2) увеличение экспрессии и презентации опухолевых антигенов, разнообразие эпитопов; 3) повышение сосудистой адгезии, способствующей экстравазации Т-клеток; 4) усиление инфильтрации лимфоцитами стромы опухоли; 5) изменение микроокружения опухоли; 6) регуляция иммунных контрольных точек (PD-L1 и CTLA-4) на раковых клетках; 7) использование Fas / FasL (апоптотный антиген 1 – APO-1) и других путей [53].

Предполагается наличие 2 фенотипов опухолей – «горячих» и «холодных» по характеру микроокружения опухоли – наличию инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL – tumor-infiltrating lymphocyte) и соотношению иммунокомпетентных клеток (цитотоксических CD8+ Т-клеток/ T-regs/ супрессорных Т-клеток). Существует как иммуносупрессивное воздействие облучения на микроокружение опухоли и на экспрессию ингибирующих рецепторов, так и стимулирующее, за счет увеличения высвобождения антигенов и презентации их иммунокомпетентным, в том числе дендритным клеткам (DC). Транслокация кальретикулина в облученных опухолевых клетках, который экспрессируется на клеточной мембране, позволяет дендритным клеткам распознавать поврежденные клетки и поглощать их путем фагоцитоза (сигнал распознавания). Еще один путь – высвобождение белка группы высокой подвижности В1 (негистоновый ядерный белок – high-mobility group protein B1 – HMGB1) и взаимодействие с рецептором Toll 4 («сигнал опасности»).

Активированные дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где наивные Т-клетки презентуются антигенами, специфичными для опухоли, и стимулируются. Эти эффекторные Т-клетки возвращаются в опухоль, привлекаемые хемокинами, индуцированными облучением опухоли. Выжившие облученные клетки демонстрируют повышенную экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule), рецептора смерти Fas и антигенпрезентирующих молекул главного комплекса гистосовместимости класса I, которые улучшают их распознавание и уничтожение

активированными противоопухолевыми Т-клетками. Этот механизм, с помощью которого облученная опухоль становится источником опухолевых антигенов, можно считать аутовакцинацией *in situ* как в первичной, так и в эффекторных фазах противоопухолевого иммунитета. Облучение может стимулировать иммунную систему и противоопухолевый ответ, рекрутируя Т-лимфоциты и превращая «холодные» опухоли в «горячие». Поскольку радиация может вызвать лимфопению, убивая не только ТЛ, но и циркулирующие через зону лучевого воздействия лимфоциты периферической крови, необходимо проводить коррекцию и ограничение размера полей при проведении ЛТ. Важной задачей при использовании иммуностимулирующего потенциала ЛТ является определение оптимальной дозы и фракционирования. Иммунные эффекторные клетки чрезвычайно чувствительны к ЛТ. LD50 (летальная доза для половины лимфоцитов) составляет всего 2 Гр. То есть 50% лимфоцитов в целевом объеме уничтожаются после каждой из 30 фракций обычного курса конформной ЛТ, что может индуцировать лимфопению и ухудшать прогноз. Соответственно, изучаются возможности применения гипофракционирования (реже гиперфракционирования). Обширная инфильтрация опухоли Т-клетками коррелирует с улучшением выживаемости. Высокие дозы по сравнению с обычным фракционированием оказывают более активное влияние на микросреду опухоли и иммуностимуляцию, приводя к выраженному повреждению стромы и сосудов, апоптозу опухоли. Этот процесс может быть синергичен по отношению к ингибированию путей CTLA4 и PDL-1 [40].

В 2002 г. G.P. Dunn et al. представили обзор, в котором описали иммунологический противоопухолевый надзор как процесс развития новообразования (фаза А) с переходом к последующим фазам иммуноредактирования. На втором, самом продолжительном этапе (фаза Б), оставшиеся опухолевые клетки, выжившие после элиминации, вступают в динамическое равновесие с иммунной системой. При уходе от ответа (фаза В) выжившая популяция опухолевых клеток приобретает устойчивость к влиянию иммунной системы в результате генетических и эпигенетических изменений и прогрессирует при истощении инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [92].

В развитии этой теории W.G. Vreen et al. (2020) заключили, что иммуноредактирование включает три фазы:

1) Устранение (elimination) – выявление и уничтожение злокачественных клеток врожденной и адаптивной иммунной системой до того, как они станут клинически очевидными.

2) Равновесие (equilibrium) – раковые клетки переживают фазу элиминации, но не могут развиваться, оставаясь в спящем состоянии, их рост контролируется иммунитетом.

3) Уход (escape) от ответа – происходит при (а) потере антигенов; (б) нечувствительности к эффекторным механизмам и/или (в) индукции иммуносупрессивного микроокружения опухоли [53].

Таким образом, ЛТ индуцирует все три основных компонента ICD необходимые для запуска и активации иммунитета:

- повышенная экспрессия экто-калтретикулина на опухолевых клетках

(мощный сигнал «съешь меня – eat-me» дендритных клеток),

- внеклеточное высвобождение поврежденными опухолевыми клетками медиаторов (например, HMGB1 – ядерный белок-агонист толл-подобного рецептора 4, который способствует транскрипции провоспалительных генов),
- высвобождение аденозин-5'-трифосфата (АТФ, участвующая в активации иммунных клеток через P2XR7 пуриnergический рецепторный путь) [212].

Кроме того, вызванное облучением накопление цитозольной ДНК стимулирует продукцию интерферонов I типа (IFN-1) DC за счет активации пути стимулятора генов интерферона (stimulator of interferon genes – STING), способствуя дополнительному праймированию противоопухолевых Т-клеток. ЛТ увеличивает уровень экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, приводя к усилению презентации антигена иммунным эффекторным клеткам и поддерживает рекрутирование CD8+ Т-клеток. Индуцируется выработка провоспалительных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли TNF, интерлейкин IL-1a и IL-6) и образование опухолевых антигенов (включая неоантигены), распознаваемых антигенпрезентирующими клетками. Высвобождение воспалительных цитокинов вместе с иммуномодулирующими изменениями в ТМЕ и повышенной проницаемостью сосудов вследствие дисфункции эндотелиальных клеток приводит к инфильтрации активированных CD8+ Т-клеток, что может способствовать локальному и немишенному противоопухолевому эффекту. Радиационно-индуцированным иммуностимулирующим эффектам противодействуют иммуносупрессивные сигналы, включая активацию трансформирующего фактора роста β (TGF β) и индукцию колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1), которые приводят к повышенной инфильтрации супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSCs и других, ответственных за поддержание хронической иммуносупрессии в ТМЕ) и Treg (которые более устойчивые к радиации, чем обычные Т-клетки) [212].

Обобщенно механизм радиоиндуцированной активации иммунной системы выглядит следующим образом:

1. Высвобождение и увеличение количества неоантигенов.
2. Презентация неоантигенов: АТФ/HMGB-1/CALR/IFN-I.
3. Пролиферация и активация дендритных клеток и Т-клеток: АТФ/HMGB-1/CALR/IFN-I и CXCL10/CXCL 16.
4. Рекрутирование Т-клеток в облученные или необлученные опухоли: CXCL10/CXCL16, увеличение VCAM-1 на эндотелиальных клетках.
5. Инфильтрация Т-клеток в опухоли: CSF-1 из опухолевых клеток, увеличение MDSC.
6. Распознавание и уничтожение опухолевых клеток: PD-L1/МНС-1/NKG2D/FAS.
7. Сосудистая нормализация [212].

Ингибирующие рецепторы (*иммунные контрольные точки*) охватывают группу молекул, целью которых является угнетение функции Т-клеток, являясь частью ключевой контррегуляторной системы, которая предотвращает аутоиммунные процессы и чрезмерную реактивность Т-клеток. Классическая гипотеза с двумя сигналами выдвигает предположение, что для активации Т-клеток

необходимы как непосредственно антиген, так и вторичные раздражители. Самым ранним подтверждением этой гипотезы была идентификация лигандов В7-1 и В7-2 и их способности запускать как коstimуляторный рецептор – CD28, так и противодействующий коингибирующий рецептор, связанный с цитотоксическим Т-лимфоцитом белок-4 (CTLA-4). Как только происходит активация Т-клеток, уровень CD28 снижается, а уровень CTLA-4 повышается, в результате чего происходит подавление ответа Т-клеток [40, 92].

Имеется два критических пути ко-ингибирования иммунных контрольных точек (ИКТ), клинически значимых для проведения иммунотерапии:

1) CTLA-4 – через цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) – основной путь Т-клеточного ингибирования, сущность которого заключается в том, чтобы превзойти свой гомолог за связывание с лигандами CD80 и CD86.

2) PD-1 – через белок программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death protein 1 – PD-1) – трансмембранный рецептор, который имеет два известных лиганда (PD-L1 и PD-L2) и контролирует многие функции Т-клеток, включая активацию, толерантность и истощение.

CTLA-4 – это ингибирующий рецептор Т-клеток, ограничивающий активацию. Он уравнивает стимулирующий Т-клеточный рецептор CD28, который активируется путем связывания лигандов В7, находящихся на антиген-презентирующих клетках. При презентации антигена МНС коstimуляция CD28 приводит к активации Т-клеток. CTLA-4 связывается и активируется теми же лигандами В7 (с большей аффинностью, чем CD28), но связывание лиганда имеет противоположный эффект, ослабляя ответ Т-клеток. В иммуносупрессивной опухолевой среде CTLA-4 чрезмерно коstimулируется постоянной презентацией антигенов, ассоциированных с опухолью, что приводит к истощению Т-клеток. Наиболее известный препарат, ингибирующий этот путь и восстанавливающий эффективность Т-клеток – ипилимумаб, моноклональное антитело против CTLA-4 [40].

PD-1 представляет собой трансмембранный белок из семейства В7-CD28, отвечающий за отрицательную регуляцию сигнала от Т-клеточного рецептора. При связывании запрограммированного лиганда -1 гибели клеток PD-L1 или PD-L2 происходит блокирование пути PI3K/Akt, что в дальнейшем приводит к подавлению активации Т-клеток. PD-1 может быть индуцирован на других активированных субпопуляциях не-Т-лимфоцитов, включая В-клетки и естественные клетки-киллеры. Самыми изученными препаратами – моноклональными антителами, блокирующими PD-1, являются пембролизумаб и ниволумаб [40, 92].

Большое внимание в последние годы уделяется реализации абскопального ответа в ходе проведения ЛП/ ХЛП/ ИХЛП. Любопытные данные в этом отношении представлены в обзоре из М.А. D'Andrea et al., 2021 (таблица 9).

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что однократная доза облучения выше 12-18 Гр препятствует противоопухолевому Т-клеточному ответу, коstimулированному IFN β , из-за дозозависимой активации и сверхэкспрессии нуклеазы TREX1, что разрушает цитозольную dsDNA, мешая активации пути cGAS-STING и формированию абскопального эффекта.

Перспективные когортные исследования абскопального
 эффекта лучевой терапии при МР НМРЛ
 (адаптировано из D'Andrea M.A. et al., 2021).

Характер лучевой терапии	n	Доза / режим	Иммунотерапия	Абскопальный эффект, %	Автор, год
HFRT/SBRT	39	30 Гр / 3-5 фракций	Ипилимумаб	12 (31)	Formenti S.C. et al., 2018
SBRT	6	25-48 Гр / 3-4 фракции	Ниволумаб	4 (67)	Miyamoto S. et al., 2019
HFRT/SBRT/SRS	7	не указано	Пембролизумаб или ниволумаб	3 (43)	Trommer M. et al., 2019
Не указано	16	не указано	GM-CSF	2 (13)	Liu M. et al., 2019

GM-CSF – granulocyte-macrophage colonystimulating factor; HFRT – hypofractionated radiation therapy; SBRT – stereotactic body radiation therapy; SRS – stereotactic radiosurgery

Облучение лимфатических узлов, дренирующих опухоль, снижает количество CD8 + и Т-клеток, тормозя отдаленные эффекты [202].

Многие считают, что гипофракционирование обеспечивает лучший ЛК, чем однократная абляционная СТЛТ [307]. J. Welsh et al. (2019) отмечают перспективность комбинирования низкодозного облучения фракциями по 1 Гр метастатических поражений с высокодозным облучением первичных опухолей, чтобы дополнительно стимулировать абскопальные эффекты. Эта новая стратегия «RadScopal», может быть предпочтительным партнером иммунотерапии [314, 315].

Для эффективного действия ингибиторов ИКТ требуется адекватная инфильтрация опухоли лимфоцитами (tumor-infiltrating lymphocytes – TIL). Такие характеристики TIL, как состав, плотность, функциональное состояние и организация могут использоваться в качестве предикторов ответа при сочетании иммунотерапии (ИТ) и облучения. Прогностическое значение TIL меняется в зависимости от гистологического типа, фактора курения и характера мутаций. В качестве других предикторов эффективности радиоиммунотерапии изучаются особенности микроокружения опухоли (TME), сигнатуры генов радиочувствительности, мутационная нагрузка опухоли (Tumor Mutational Burden) [98, 202, 203].

Привлекательными представляются возможности оценки данных жидкостной биопсии циркулирующих биомаркёров: циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA), соотношение клеток периферической крови и лимфоцитов (отношения нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, тромбоцитов к лимфоцитам – PLR и лимфоцитов к моноцитам – LMR) [202, 203]. L. Mezquita et al. (2018) предложили иммунный прогностический индекс легких (Lung Immune Prognostic Index – LIPI), основанный на показателе dNLR (соотношение нейтрофилы/ лейкоциты минус нейтрофилы) и уровне лактатдегидрогеназы (LDH) в качестве предиктора для лечения анти-PD-1/PD-L1 [206].

Изучается прогностическая ценность в качестве потенциального биомаркера микроРНК (miRNA) – одноцепочечных некодирующих РНК (≈ 22 нуклеотида), которые могут влиять на экспрессию PD-L1, TME и активность Т-клеток, радиочувствительность опухоли.

Биомаркерами визуализации являются метаболические параметры при ПЭТ-18-FDG, такие как стандартизированное значение поглощения (standardized uptake value – SUV), метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume – MTV) и гликолиз опухолевого поражения (tumor lesion glycolysis – TLG), высокие исходные значениями которых коррелируют с меньшей эффективностью ЛТ/ИТ [98, 202, 203].

8.2. Результаты радиоиммунотерапии

Поворотными в отношении к радиоиммунотерапии при МР НМРЛ стали результаты, полученные в двух исследованиях – KEYNOTE-001 и PACIFIC.

Первым исследованием, убедительно продемонстрировавшим преимущества проведения после ХЛТ иммунотерапии, было РКИ KEYNOTE-001, данные о котором опубликовали N. Shaverdian et al. в 2017 г. Было включено 98 пациентов, у 42 (43%) проводилась ЛТ классическим фракционированием (60 Гр/30 фракций), медиана наблюдения составила 32,5 мес. Для проведения ИТ использовался пембролизумаб 2 и 10 мг/кг каждые 3 недели, или 10 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности и др. Медиана ВВП при применении пембролизумаба была значительно выше у пациентов, ранее получавших ЛТ и составила 4,4 vs 2,1 мес. (HR=0,56; 95% CI 0,34-0,91, $p=0,019$), как и медиана ОВ 10,7 vs 5,3 месяца (HR=0,58; 95% CI 0,36-0,94, $p=0,026$). Легочная токсичность зарегистрирована у 63% пациентов, получавших ЛТ, против 40% у необлученных. Частота легочной токсичности 3 степени и выше не различалась (по одному пациенту в каждой группе) [266].

Знаковым явилось многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ PACIFIC, результаты которого были представлены S.J. Antonia et al. (2017, 2018), J.E. Gray et al. (2020) и D.R. Spigel et al. (2022). В нем проводился сравнительный анализ консолидирующего назначения ингибитора PD-L1 препарата дурвалумаб против плацебо у пациентов ($n=713$) с МРНМРЛ III стадии без прогрессирования после синхронной ХЛТ СОД=54-66 Гр на основе препаратов платины (2 цикла в комбинации с эпоподидом, винбластином, винорелбином, таксанами, или пеметрекседом). Консолидация дурвалумабом проводилась внутривенно в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до 12 месяцев/ до подтвержденного прогрессирования заболевания/ до начала альтернативной терапии рака/ до неприемлемой токсичности или отзыва согласия. Были получены настолько впечатляющие результаты, что они во многом изменили всю современную стратегию лечения МРНМРЛ. Достигнуто несомненное, статистически значимое 2-кратное увеличение выживаемости ($p < 0,001$). Зафиксировано снижение риска смерти или появления отдаленных метастазов (TTDM – time to death or distant metastasis) на 41% (stratified HR=0,59; 95% CI, 0,47-0,74). При медиане наблюдения 61,6 мес. констатировано улучшение по всем показателям: 2-летняя ОВ 66% vs 56%; 5-

летняя ОВ 43% vs 33%; медиана ОВ 47,5 мес. vs 29,1 мес. (HR=0,72; 95% CI 0,59-0,89); 5-летняя частота новых поражений 24,2% vs 33,3%; 5-летняя частота метастазов в головном мозге 6,5% vs 11,8%. МВ без отдаленных метастазов (DMFS – distant metastasis-free survival) была 36,5 vs 17,7 мес.; медиана ВБП 17,2 vs 5,6 мес. (HR=0,55; 95% CI 0,45-0,68), 1-летняя ВБП 56% vs 35%, 5-летняя ВБП 33% vs 19%. Уровень объективного ответа (ORR – objective response rate) 30% vs 18%. Иммуноterapia была эффективна в опухолях с любым уровнем PD-L1, за исключением <1%, причем ОВ оказалась выше при начале лечения в срок до 14 дней после окончания ХЛТ. Благоприятными прогностическими факторами ОВ были азиатская раса, неплоскоклеточная гистологическая структура, WHO PS=0 и возраст <65 лет. Частота НЯ была сопоставима у больных основной и в плацебо-контролируемой групп: 97% vs 95%, в том числе 3-4 степеней – 30% vs 26% [22, 23, 128, 274].

Любопытно сравнение результатов этого исследования с более ранними. В РКИ RTOG 0617 (n=496; НМРЛ IIIA/IIIB; 2019-2020 гг.; ХЛТ 60-74 Гр; синхронная и консолидирующая ХТ Carboplatin / Paclitaxel +/- Cetuximab): 5-летняя ОВ 43% в PACIFIC vs 32% в RTOG 0617 (как в группе контроля PACIFIC). В РКИ RTOG 9410 (n=610; НМРЛ IIIA/IIIB; 2011-2012 гг.; 3 группы синхронной против последовательной ХЛТ 63-70 Гр; Cisplatin / Vinblastine и Cisplatin / Etoposide и только ЛТ): 5-летняя ОВ 43% в PACIFIC vs 16% в RTOG 9410; медиана ОВ 47,5 мес. в PACIFIC vs 17 мес. в RTOG 9410 [274].

При использовании ниволумаба – человеческого IgG4 PD-1-ингибитора в исследовании CheckMate-017 (Brahmer J., 2015) МВ составила 9,2 месяца против 6,0 месяцев при применении доцетаксела (HR=0,59; p <0,001) у пациентов с плоскоклеточным раком легкого [51]. Похожие результаты для такого дизайна получены в исследовании Checkmate-57 с неплоскоклеточным НМРЛ (Paz-Ares L., 2015) – МВ 12,2 против 9,4 месяцев; p=0,0015) (HR=0,73; p=0,0015). Тяжелая (3-5 степени) токсичность наблюдалась у 10,5% пациентов с ниволумабом по сравнению с 53,7% пациентов с доцетакселом [225, 257, 258].

В РКИ LUN 14-179 (II фаза; n=93), опубликованном G.A. Durm et al. изучалась эффективность синхронной ХЛТ (цисплатин / этопозид, цисплатин / пеметрексед и карбоплатин / паклитаксел; ЛТ 59,4-66,6 Гр) с последующей консолидацией пембролизумабом (200 мг внутривенно каждые 3 недели до 12 месяцев), при отсутствии прогрессирования у больных с нерезектабельным НМРЛ III стадии. Время до появления отдаленных метастазов (TTDM – time to death or distant metastasis) составило 30,7 vs 12 месяцев (p <0,0001) в группе исторического контроля. Медиана ВБП достигала 18,7 мес.; медиана ОВ – 35,8 мес.; ОВ через 1, 2 и 3 года – 81,2%, 62,0% и 48,5% соответственно. Симптоматический пульмонит 2 степени и выше зафиксирован у 16 больных (17,2%): 3 степени – 4,3%, 4 и 5 степени – по 1,1%. Сделан вывод о том, что консолидация пембролизумабом после синхронной ХЛТ улучшает ТМДД, ВБП и ОВ по сравнению с историческим контролем (только ХЛТ), а частота легочной токсичности 3-5 не увеличивается [93].

Получены первые данные II фазы платформенного РКИ (n=189; Herbst R.S. et al., 2022) COAST (NCT03822351) по выявлению потенциально перспективных

комбинаций дурвалумаба с новыми препаратами олеклумаб и монализумаб у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, при отсутствии прогрессирования через ≤ 42 дней после синхронной ХЛТ. Моноклональное антитело олеклумаб (MED19447) – IgG1 λ ингибирует функцию кластера дифференцировки 73 – CD73, а монализумаб (IPH2201) – IgG4 связывается с ингибирующим рецептором NKG2A и блокирует взаимодействие с главным комплексом гистосовместимости, снижая подавление естественных киллеров и CD8⁺ Т-клеток. Медиана наблюдения составила 11,5 месяцев, ЧОО была выше в группе дурвалумаб + олеклумаб (30,0%) и дурвалумаб + монализумаб (35,5%) по сравнению с только дурвалумабом (17,9%). ВБП превышала показатель только дурвалумаба как для сочетания с олеклумабом (HR=0,44; 95% CI, 0,26-0,75), так и монализумабом (HR=0,42; 95% CI, 0,24-0,72). 12-месячная ВБП также была выше для комбинаций: + олеклумаб (HR=62,6%; 95% CI, 48,1-74,2) и + монализумаб (HR=72,7%; 95% CI, 58,8-82,6) в сравнении с только дурвалумабом (HR=33,9%; 95% CI 21,2-47,1). НЯ ≥ 3 степени наблюдались у 40,7%, 27,9% и 39,4% пациентов, соответственно. Авторы заключают, что обе комбинации повышали ЧОО и продлевали ВБП по сравнению с монотерапией дурвалумабом, а безопасность была одинаковой во всех группах. Ожидаются результаты III фазы [141].

Изучается эффективность РИТ и при раннем НМРЛ. Так во II фазе РКИ, представленного N.K. Altorki et al. (2021; n=60; 2 группы по 30 человек) сопоставлялась эффективность монотерапии неoadъювантным дурвалумабом (2 цикла по 1,12 с интервалом 3 недели) с неoadъювантной терапией дурвалумабом в сочетании со СТЛТ (8 Гр/3Ф) у пациентов с НМРЛ I-IIIa ст. У 26 (87%) из 30 пациентов в каждой группе произведены хирургические вмешательства. Выраженный патологический ответ наблюдался у 6,7% больных (95% CI 0,8-22,1) в группе монотерапии и у 53,3% (95% CI 34,3-71,7) во второй группе (crude OR 16,0; 95% CI 3,2-79,6; p <0,0001). У 50% пациентов в группе двойной терапии был полный патологический ответ. НЯ 3-4 степени наблюдались у 5 (17%) в группе монотерапии и у 6 (20%) в альтернативной группе. Летальных исходов в течение 30 дней после операции не было [19].

Есть свидетельства эффективности сочетания ЛТ и ИТ при метастатическом НМРЛ.

В 2019 г. С.С. Foster et al. провели анализ эффективности ИТ в сочетании с ЛТ при лечении метастатического НМРЛ на основе информации из Национальной раковой базы данных (National Cancer Database) за 2013-2014 гг. (n=44498; 13% ИТ, 46,8% ДЛТ и 4,7% СТЛТ). Проведение ИТ (HR:0,81, 95% CI:0,78-0,83) и СТЛТ (HR:0,78, 95% CI:0,70-0,78) оказалось независимо связано с улучшением ОВ (p=0,89). У пациентов с ИТ медиана ОВ без ЛТ, ДЛТ и СЛТ составила 14,5 месяцев, при сочетании с ДЛТ – 10,9 (HR:1,37; 95% CI:1,29-1,46), а при СТЛТ – 18,2 месяцев (HR:0,78, 95% CI:0,66-0,93), p <0,0001. В подгруппе СТЛТ медиана ОВ для ИТ и ХТ составила 18,2 и 14,3 месяца соответственно (p=0,004), со значимой связью с иммунотерапией (OR: 0,82, 95% ДИ: 0,69-0,98). При проведении СТЛТ BED более 60 Гр независимо ассоциировалась с улучшением ОВ (HR:0,79, 95% CI:0,70-0,90, p <0,0001), при многофакторном анализе со значимой связью BED и системного лечения (p=0,008) [112].

Во 2 фазе РКИ PEMBRO-RT (n=92; 2019; распространенный НМРЛ; независимо от статуса PD-L1), результаты которого опубликовали W.S.M.E. Theelen et al., проводилась иммунотерапия пембролизумабом (200 мг/кг каждые 3 недели) после СТЛТ (3 фракции по 8 Гр) и без облучения до прогрессирования неприемлемых токсических эффектов, максимум 24 месяца. В группе ИТ получены несомненные преимущества: объективный ответ ORR через 12 недель составил 18% vs 36% (p=0,07); медиана ОВ 7,6 vs 15,9 мес. (HR=0,66; 95% CI 0,37-1,18; p=0.16); медиана PFS 1,9 vs 6,6 мес. (HR=0,71; 95% CI 0,42-1,18; p=0.19). Была отмечена высокая эффективность лечения у пациентов группы ЛТ с PD-L1-негативными опухолями. Нарастания токсичности не отмечено [287, 288].

Аналогичное исследование MDACC было проведено в онкологическом центре MD Anderson (Welsh J. et al.; 2020), в котором пациенты получали пембролизумаб по 200 мг каждые 3 недели до 32 циклов одновременно с обычной ЛТ (45 Гр / 15 фракций), либо СТЛТ (50 Гр/ 4 фракции), либо без ЛТ. Медиана наблюдения составила 20,4 месяца. У 100 больных оценена токсичность, у 72 пациентов – ответ на лечение. Частота абскопального (вне поля облучения) объективного ответа (out-of-field – abscopal response rate – ARR) составила 38% в группе синхронной терапии пембролизумаб + СТЛТ и 10% в группе пембролизумаб + обычная ЛТ, а в группе только ИТ – 20%. Медиана ВБП при монотерапии пембролизумабом составила 5,1 месяца, а в группе пембролизумаб/ ЛТ (независимо от режима ЛТ) – 9,1 месяца (p=0,52). У пациентов с низкой экспрессией PD-L1 медиана ВБП составила 4,6 мес. для группы пембролизумаб/ ЛТ против 20,8 мес. без ЛТ (p=0,004). Исходя из оценок токсичности, авторы сделали вывод о безопасности конкурентной иммунолучевой терапии [314].

В 2021 г. W.S.M.E. Theelen et al. представили объединенный анализ описанных исследований (PEMBRO-RT и MDACC), включивший 148 пациентов, 76 из которых получали пембролизумаб, а 72 – пембролизумаб в сочетании с ЛТ. 124 (84%) из 148 пациентов имели неплоскоклеточный НМРЛ, а 111 (75%) ранее получали ХТ. Наиболее часто облучались метастатические очаги в легких (39%), внутригрудные лимфатические узлы (21%) и первичные опухоли легких (17%). Медиана наблюдения составила 33 месяца. Исходные данные не различались между группами лечения, включая статус PD-L1 и степень метастатического распространения. Абскопальный ответ (abscopal response rate – ARR) составил 19,7% при ИТ против 41,7% при ИТ+ЛТ (OR=2,96; 95% CI 1,42-6,2; p=0,0039). Уровень абскопального контроля заболевания (abscopal disease control – ACR) достигал 43,4 при ИТ против 65,3% при ИТ+ЛТ (OR=2,51; 95% CI 1,28-4,91; p=0,0071). Медиана ВБП составила 4,4 мес. (IQR 2,9-5,9) при монотерапии пембролизумабом по сравнению с 9,0 мес. (IQR 6,8-11,2) при сочетании пембролизумаба с ЛТ (HR=0,67, 95% CI 0,45-0,99; p=0,045), а медиана ОВ – 8,7 мес. (IQR 6,4-11,0) против 19,2 мес. (IQR 14,6-23,8) (HR=0,67, 95% CI 0,54-0,84; p=0,0004). Объединенный анализ не обнаружил новых проблем безопасности при РИТ, которая значимо увеличивала эффективность лечения. При сравнении с результатами РКИ Keynote 010 (только пембролизумаб при метастатическом НМРЛ) видно, что медиана ОВ в нем составила 17 мес. у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и 12 месяцев со средней экспрессией против 19,2

мес. в данном анализе [287].

В статье, представленной S.C. Formenti et al. (n=39; 2018) показано, что ЛТ (6,0 и 9,5 Гр) в сочетании с ингибитором CTLA-4 ипилимумабом усиливает системные абскопальные ответы при рефрактерном метастатическом НМРЛ, ранее не реагирующим на блокаду CTLA-4, способствуя активации Т-клеток и индукции интерферона I типа в облученной опухоли. ORR составила 18%, а частота контроля заболевания DCR (disease control rate) – 31%. Повышенный уровень интерферона- β после облучения и ранние динамические изменения клонов Т-клеток крови были самыми сильными предикторами ответа. ОВ в сравнении с группой контроля составила 20,4 vs 3,5 мес., а PFS 7,1 vs 3,0 мес. [111].

В систематическом обзоре и метаанализе 19 исследований Y. Yang et al. (2022) сравнивали эффективность лечения больных НМРЛ с метастазами в головном мозге между группами ЛТ в сочетании с ИТ (ингибиторы контрольных точек) и только ЛТ. Совокупный эффект для ОВ (HR=0,77; 95% CI 0,71-0,83; $I^2 = 0$; $p < 0,001$) и для неврологических НЯ 3-4 степени (RR=0,91; 95% CI 0,41-2,02; $I^2 = 26,5$; $p=0,809$) оказался значимо выше для синхронной ИХЛТ [324].

В исследовании DOLPHIN, представленном M. Tachihara et al. (2023; II фаза; n=74), изучалась эффективность и безопасность синхронной ЛТ (60 Гр) и ИТ дурвалумабом с последующей поддерживающей ИТ дурвалумабом (10 мг/кг каждые 2 недели до 1 года) при нерезектабельном МРНМРЛ (PD-L1+) без ХТ. При МН 22,8 месяцев объективный ответ был 90,9% (95% CI, 75,7-98,1%), 12-месячная ВБП составила 72,1% (90% CI, 59,1-85,1%), а медиана ВБП достигала 25,6 месяцев. НЯ 3 или 4 степени наблюдались у 52,9%, а 5 степени – у 5,9%. Лучевой пульмонит любой степени возник у 67,6%, а 3-й и 4-й степени – у 11,8%. Авторы делают вывод, что подобный подход является многообещающим при допустимой токсичности [284].

8.3. Основные направления исследований сочетания иммунотерапии и облучения

Продолжаются многочисленные исследования эффективности сочетания иммунотерапии, химиотерапии и лучевой терапии, направленные на определение оптимальных алгоритмов и комбинаций, условий, режимов и последовательностей их использования при раке легкого. Основными направлениями являются:

1. Одновременная (синхронная, конкурирующая) ИТ и ХЛТ.
2. Замена химиотерапии иммунотерапией.
3. Консолидирующая / поддерживающая иммунотерапия.

I. Одновременная ИТ и ХЛТ (Concomitant immunotherapy and chemo-radiotherapy)

J.E. Bauman et al. (2020) приводят первые данные, полученные в исследовании CLOVER (NCT03509012), в котором оценивалась безопасность использования препаратов дурвалумаб \pm тремелимуаб (блокирование CTLA-4) в сочетании с ХЛТ при неоперабельном НМРЛ III стадии, или местнораспространенном мелкоклеточном РЛ. Частота НЯ степени 3/4 была аналогична историческим данным,

а наиболее частыми были нейтропения, лейкопения и анемия. 3 пациента умерли из-за пневмонии, острого коронарного синдрома и остановки сердца. Только у 1 больного отмечена дозолимитирующая токсичность [32].

В проспективном исследовании, представленном S.K. Jabbour et al. (n=21; 2020) использовалось сочетание пембролизумаба (200 мг 1 раз в 3 недели до 1 года) с синхронной ХЛТ (еженедельно карбоплатин + паклитаксел; ЛТ 60 Гр/30 фракций) при нерезектабельном НМРЛ III стадии. Медиана ВБП составила 18,7 мес. (95% CI 11,8-29,4), а 6- и 12-месячная ВБП составила 81,0% и 69,7%, соответственно. Медиана ВБП для пациентов, получивших не менее 2 доз пембролизумаба (n=19) достигала 21,0 мес. Иммунозависимые НЯ более 3 степени отмечены у 4 пациентов (18%). Пневмониты 2-й степени были у 33%. Дозолимитирующей токсичности (пневмонит 3-4 ст.) не зафиксировано. Таким образом, 12-месячная PFS в исследовании оказалась 69,7% по сравнению с аналогичным показателем 55,7% в PACIFIC [151].

Продолжением этой работы стало исследование KEYNOTE-799 (II фаза; n=185; Jabbour S.K. et al., 2021), в котором были подтверждены обнадеживающие результаты I фазы. Пациенты были разделены на когорту А (неплоскоклеточный/неплоскоклеточный рак): – 1 цикл (3 недели) ХТ (карбоплатин АUC 6 и паклитаксел 200 мг/м²) и пембролизумаб (200 мг), затем карбоплатин (АUC 2) и паклитаксел (45 мг/м²) один раз в неделю 6 недель и 2 цикла пембролизумаба плюс стандартная ЛТ (60 Гр/30 фракций). Когорта В (неплоскоклеточный) – 3 цикла ХТ (цисплатин 75 мг/м² и пеметрексед 500 мг/м²) и пембролизумаб (200 мг) каждые 3 недели + ЛТ (ЛТ 60 Гр/30 фракций) при 2 и 3 циклах. Все получили 14 дополнительных циклов пембролизумаба. Зафиксирована ORR 70,5% vs 70,6%, средняя продолжительность ответа не достигнута, продолжительность ответа более 12 месяцев 79,7% vs 75,6%. Пневмонит 3 степени или выше отмечен у 8,0% и 6,9%, а НЯ 3-5-й степени у 64,3% vs 50,0%, соответственно. Высокая эффективность констатирована независимо от гистологического типа опухоли и уровня PD-L1. Исследование продолжается, ожидаются его результаты [151].

В исследовании NICOLAS (n=79, НМРЛ IIIA/IIIB; Peters S. et al., 2021) проводилась синхронная ХЛТ (3 цикла, препараты платины; 66 Гр/33 фракции) с ниволумабом (360 мг, 3 недели) и последующей поддерживающей ИТ (ниволумаб 480 мг, 4 раза в неделю до 1 года). При медиане наблюдения 21 мес. медиана ВБП составила 12,7 месяца, а 1-летняя ВБП – 53,7%. 2-летняя ОВ у пациентов со стадиями IIIA и IIIB составила 81% и 56% (p=0,037), что идентично стандартной группе исследования PACIFIC (55,6%). При медиане наблюдения 32,6 мес. медиана ОВ была 38,8 мес., а 2-летняя ОВ 63,7%. Пульмонит ≥ III степени развился у 11,7% больных [228].

В исследовании DETERRED (Lin S.H. et al., 2020) пациенты были разделены на две группы. В первой (n=10) пациенты получали карбоплатин АUC2 и паклитаксел 50 мг/м² еженедельно одновременно с ЛТ с консолидацией через 3 недели карбоплатином АUC6, паклитакселем 200 мг/м² и атезолизумабом 1200 мг каждые 3 недели в течение 2 циклов с последующей поддерживающей терапией атезолизумабом до 1 года. Во второй группе (n=30) проводилась синхронная ХЛТ с 1200 мг атезолизумаба и аналогичной консолидирующей и

поддерживающей терапией. При медиане наблюдения 22,5 мес. ВБП составила в группах 18,6 vs 13,2 мес., ОВ – по 22,8%. Общие нежелательные явления 3-й степени и выше были 80% vs 80%; связанные с иммунотерапией 30% vs 20%; пневмонит 2 степени и выше 10% vs 16%. Во 2 группе только у одного (3%) пациента развился пневмонит III степени [179].

В 2022 г. F. Manarov et al. опубликовали мнение о возможностях эскалации и интенсификации ХЛТ путем ингибирования иммунных контрольных точек на основании данных 3 исследований NICOLAS, DETERRED и KEYNOTE, которые продемонстрировали безопасность и осуществимость подобного подхода. Констатируется, что синхронная ИХЛТ позволяет надеяться на увеличение частоты и длительности объективного ответа (duration of response – DoR), исторически беспрецедентный 12-месячный показатель которого в PACIFIC (72,8%) был улучшен в KEYNOTE-799 (79,7-75,6%). Предполагается, что в перспективных исследованиях необходимо уделять больше внимания интерпретации ряда аспектов: лимфоцитопении, мониторингу субпопуляций периферических и инфильтрирующих опухоль иммунокомпетентных клеток и маркёров активности (например, циркулирующая опухолевая ДНК), специфическим генетическим мутациям (таким, как STK11). Следует изучать новые комбинации препаратов, таких как олеклумаб или монализумаб [195].

Продолжается II фаза исследования Alliance Foundation Trials (AFT-16, NCT03102242; Ross H.J.; 2018) в которой оценивается безопасность и эффективность атезолизумаба (4 цикла до ХЛТ и до 1 года после), в котором дополнительно будут изучаться иммунологические подтипы опухолей, особенности иммунной активации, с использованием проточной цитометрии и иммунофенотипирования Т-клеточных рецепторов, мультиплексной иммуногистохимии и анализа цитокинов [246].

Ожидаются результаты ряда клинических исследований III фазы (база ClinicalTrials.gov):

- Рандомизированное, двойное слепое исследование PACIFIC-2 (NCT03519971) – дурвалумаб (n=300; 1500 мг каждые 4 недели синхронно с ХЛТ и последующей консолидацией до прогрессирования).
- Рандомизированное исследование EA5181 (NCT04092283) – дурвалумаб (n=660) с аналогичным дизайном.
- Рандомизированное исследование CheckMate 227 – ниволумаб синхронно с ХЛТ и последующей консолидацией ниволумабом отдельно или в сочетании с ипилимумабом до 1 года.

II. Замена химиотерапии иммунотерапией (Replacing chemotherapy with immunotherapy)

Хотя стандартом лечения при МРНМРЛ остается синхронная ХЛТ с последующей консолидирующей иммунотерапией в течение 1 года, проводятся исследования по замене химиотерапии иммунотерапией, результаты которых пока не получены. Исходя из базы ClinicalTrials.gov, можно отметить следующие РКИ:

- I фаза исследования NRG LU004 ARCHON-1 (NCT03801902), в котором пациентам с НМРЛ II-III стадии при экспрессии в опухоли PD-L1 $\geq 50\%$ проводится ускоренная гипофракционированная (60 Гр/ 15 фракций) или

традиционно фракционированная ЛТ (60 Гр/ 30 фракций) синхронно с ИТ дурвалумабом и последующей консолидацией в течение 1 года.

- II фаза SPRINT (selective personalized radioimmunotherapy for locally advanced NSCLC trial; NCT03523702), НМРЛ II-III стадии, экспрессирующий PD-L1 $\geq 50\%$. ЛТ в сочетании с иммунотерапией без химиотерапии. 3 индукционных цикла пембролизумаба (200 мг каждые 3 недели) с последующей ЛТ (55 Гр/ 20 фракций, если объем метаболически активных опухолевых поражений при ФДГ-ПЭТ превышает 20 см³; 48 Гр, если меньше). Затем 12 консолидирующих циклов пембролизумаба. Пациенты с низким уровнем PD-L1 (TPS <50%) в опухоли будут получать только синхронную ХЛТ.

- I фаза NCT04013542, МР НМРЛ. Комбинация двух ИТ препаратов (ниволумаб каждые 3 недели до 8 циклов и ипилимумаб каждые 6 недель до 4 циклов) и синхронная ЛТ с последующей поддерживающей терапией ниволумабом до 8 циклов.

- NCT03818776. У пожилых и функционально несостоятельных больных. Дурвалумаб + протонная кардиопротективная ЛТ при нерезектабельном НМРЛ.

- II фаза TRADE-hupo, NCT04351256. Традиционно фракционированная или гипофракционированная ЛТ + ИТ (дурвалумаб) у пожилых и/или ослабленных пациентов с НМРЛ III стадии.

- II фаза SPIRAL-RT – иммунотерапия (дурвалумаб 10 мг/кг каждые 2 недели до удовлетворения критериев прекращения лечения) после только ЛТ. Ожидается продление ВВП на 1 год при приемлемых побочных эффектах

- III фаза PACIFIC-4/RTOG-3515 (NCT03833154) – РКИ, плацебо-контролируемое, двойное слепое. После СЛТ назначается дурвалумаб (1500 мг внутривенно каждые 4 недели) в течение 24 месяцев или до отмены у 630 больных I/II ст. НМРЛ без регионарных метастазов.

- KEYNOTE-867 (NCT03924869). Набор 530 функционально неоперабельных больных НМРЛ I/IIA стадии, которые будут рандомизированы для только SBRT или в комбинации с пембролизумабом.

III. Консолидирующая / поддерживающая иммунотерапия при НМРЛ II/III стадии (Consolidation / maintenance immunotherapy)

Все исследования не завершены, результаты ожидаются (ClinicalTrials.gov):

PACIFIC 5 (NCT03693300) – дурвалумаб до 24 месяцев после синхронной ХЛТ.

PACIFIC 6 (NCT03706690) – дизайн как в PACIFIC 5, но после последовательной ХЛТ.

GO41854 (NCT04513925, SKYSCRAPER-03) – атезолизумаб и тираголу-маб до 13 циклов после синхронной ХЛТ.

BTCRC-LUN16-081. Консолидация ниволумабом (480 мг каждые 4 недели до шести циклов) или ниволумабом /ипилимумабом (3 мг/кг каждые 2 недели + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 недель до четырех циклов) после ХЛТ. У первых 50 пациентов токсичность более 3 степени была выше в группе консолидирующего лечения ниволумабом/ипилимумабом (32% против 44%).

Другие направления иммунотерапии в сочетании с ЛТ/ХЛТ

В III фазе исследования START (n=1239; Mitchell P. et al., 2015) оценивалась

эффективность поддерживающей терапии тецемотидом (MUC1-антиген-специфический ИТ препарат) у больных МР НМРЛ после ХЛТ (65% синхронной и 35% последовательной). При медиане наблюдения 20 мес. достигнуто увеличение медианы ОВ по сравнению с плацебо – 25,8 против 22,4 месяцев (HR=0,89, 95% CI 0,77-1,03, p=0,111). В группе синхронной ХЛТ этот показатель составил 29,4 против 20,8 месяцев (HR=0,81, 95% CI 0,68-0,98, p=0,026). В группе последовательной ХЛТ улучшения не было. Количество иммуноопосредованных нежелательных явлений достоверно не различалось между группами [209].

В III фазе исследования STOP (n=532; Giaccone G. et al., 2015) изучалась ИТ с белагенпуматуцелем-L (belagenpumatucel-L) – вакциной из 4 облученных аллогенных клеточных линий НМРЛ, модифицированных трансформирующим фактором роста TGF- β 2-антисмысловым геном, в качестве поддерживающей терапии после проведенной платиновой ХТ \pm ЛТ при НМРЛ III/IV стадий. Медиана ОВ у пациентов после ХЛТ была выше, чем в группе плацебо – 28,4 против 16,0 месяцев (HR=0.61, 95% CI: 0,38-0,96, p=0,032). Сообщалось о пяти серьезных НЯ: три в группе с применением исследуемого препарата и два в группе плацебо [121].

Во II фазе исследования, представленного Brunsvig P.F. et al. (n=23; 2011), анализировалась эффективность вакцинации теломеразным пептидом GV1001 после ХЛТ у неоперабельных пациентов III стадии НМРЛ. Серьезных НЯ не было. Отмечен специфический иммунный ответ у 16 из 20 больных (80%) и увеличение медианы ВДП у ответивших больных (12,2 против 6,0 месяцев, p=0,2), а после обновления данных этот показатель выживаемости оказался 19 против 3,5 месяцев (p <0,001). Выжившие пациенты обладали стойкими GV1001-специфичными ответами (память Т-клеток и профили цитокинов IFN γ высокий / IL-10 низкий / IL-4 низкий [56].

Во II фазе исследования, опубликованного E.V. Golden et al. (n=23; 2015), рассматривалась эффективность и безопасность использования гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (гм-КСФ; 125 мкг/м² подкожно ежедневно в течение 2 недель, начиная со второй недели лучевой терапии) с синхронной ХЛТ (35 Гр/ 10 фракций) у 41 пациента с метастатическими солидными опухолями, из которых было 18 пациентов с НМРЛ с целью формирования абскопального ответа. Непереносимой токсичности выявлено не было. Абскопальный эффект констатирован у 11 из 41 пациентов (26,8%), среди них у 4 из 18 пациентов с НМРЛ (22,2%) [124, 125].

8.4. Нерешенные вопросы комбинации лучевой терапии и иммунотерапии при НМРЛ

Имеются нерешенные вопросы комбинации лучевой терапии и иммунотерапии при НМРЛ:

1. Не определена оптимальная последовательность и сроки проведения ЛТ / ХЛТ / ИТ.
2. Не доказана предпочтительность конкурентной (синхронной) и последовательной (консолидирующей) тактики ЛТ / ХЛТ/ ИТ. Некоторые

исследования показали преимущества последовательного проведения ИТ (\pm химиотерапия).

3. Предстоит оптимизировать объем и режим проведения ЛТ / ХЛТ/ ИТ – величину полей, доз, режимов фракционирования, особенно при конкурирующих подходах.

4. Необходимо определить наиболее целесообразный объем, количество и локализацию облучаемых очагов при ЛТ / ХЛТ/ ИТ для метастатических форм НМРЛ.

5. До конца не изучена взаимосвязь морфологических (в том числе иммуногистохимических и молекулярно-генетических) характеристик опухолей с эффективностью ЛТ / ХЛТ/ ИТ.

6. Не вполне установлена взаимосвязь эффективности ЛТ / ХЛТ/ ИТ и экспрессии различных рецепторов и их лигандов (например, PD-1, PD-L1, V7-1, V7-2, CD28 и т.п.), а также возможность изменения ее уровня в процессе лечения. Возможно, некоторые из точек приложения, например, анти-CTLA-4 следует применять синхронно с ЛТ/ ХЛТ, поскольку оба метода лечения действуют на ранние стадии противоопухолевого иммунного ответ. А анти-PD-1/ PD-L1 терапия может проводиться после ЛТ/ ХЛТ для воздействия на последующие фазы противоопухолевого ответа.

7. Не определен в достаточной степени потенциал ЛТ / ХЛТ/ ИТ в отношении процессов иммуномодуляции, в частности, эффекта иммуносупрессии.

8. Предстоит исследовать влияние конкурентного и консолидирующего режимов лечения на усиление токсичности, в том числе легочной. В ряде исследований синхронная ЛТ/ ХЛТ с введением ингибиторов PD-1 и PD-L1 привела к ее усилению.

8.5. Возможность сочетания ЛТ/ХЛТ с таргетным лечением

Все попытки сочетания ЛТ с таргетными препаратами (цетуксимаб, эрлотиниб, gefitinib, галидомид, бевацизумаб, АЕ-941) оказались безуспешны при значительном увеличении токсичности (таблица 10). Однако эту тему нельзя считать закрытой.

Проведен ряд исследований использования таргетной терапии в дополнении к ХЛТ. Одним из знаковых было вышеупомянутое РКИ RTOG-0617 с добавлением цетуксимаба к ХЛТ, не продемонстрировавшее улучшения результатов [47, 48, 49, 50, 311].

По данным X.-S. Wang et al. в рандомизированном исследовании SINDAS (NCT02893332) сравнивали эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первого поколения (gefitinib, erlotinib или icotinib) первой линии в сочетании с ЛТ 25-40 Гр в 5 фракциях и без неё при синхронном олигометастатическом НМРЛ (аденокарциномы с мутациями EGFR). Под синхронным олигометастатическим поражением подразумевалось наличие ≤ 5 метастазов и ≤ 2 поражений в любом одном органе, без метастазов в головном мозге. Включено 133 пациента (n=65 только ИТК, n=68 ИТК+ЛТ; 2016-2019 гг.). Медиана наблюдения составила 23,6 месяца. Медиана ВВП достигала 12,5 мес.

против 20,2 мес. ($p < 0,001$), а медиана ОБ – 17,4 мес. против 25,5 мес. ($p < 0,001$). НЯ 5-й степени не было, у 6% отмечен симптоматический пневмонит 3-4-степени в группе ИТК+ЛТ [312, 313].

Использование эрлотиниба или gefитиниба не повышало эффективность лечения в РКИ с использованием антиангиогенных препаратов – талидомид, бевацизумаб, АЕ-941, текомотида (вакцина MUC1 на основе липосом). Комбинации повышали токсичность, не улучшая результатов лечения [257]. Сводные данные об этих исследованиях представлены в таблице 10.

Таблица 10

Таргетная терапия в сочетании с ЛТ у пациентов с НМРЛ III стадии, без доказательств присутствия мишеней
(адаптировано из Schild S.E. и Vokes E.E., 2016 г. [257])

Study (author)	N	Arms	Findings
S0023 (Kelly K., 2008)	243	Cisplatin / etoposide + ЛТ (61 Гр/1,8-2 Гр), затем docetaxel $\times 3$, затем gefитиниб против плацебо	МВ=23 мес. для gefитиниба (n=118) vs 35 мес. для плацебо (n=125; $p=0,013$). Смертельная токсичность 2% vs 0%
RTOG0617 (Bradley J.D., 2020)	544	Carboplatin/ paclitaxel + ЛТ (60 Гр/30F vs 74G/37F) \pm одновременно цетуксимаб, затем carboplatin/ paclitaxel $\times 2$	МВ: 24,0 мес. (без цетуксимаба) 25 мес. (цетуксимаб) ($p=0,29$)
NTR2230 (Walraven I., 2015)	102	Гипофракционированная ЛТ (66 Гр/ 2-2,75 Гр) и одновременно ежедневный cisplatin в низких дозах против идентичного лечения + еженедельно цетуксимаб	МВ: 33,0 мес. (без цетуксимаба) 30,0 мес. (цетуксимаб) ($p=0,36$)
Spigel D.R., 2009	5	bevacizumab + pemetrexed /carboplatin + ЛТ (61,2/1,8 Гр)	Трахеопищеводный свищ у 2 (40%) из 5 больных. Закрытие исследования.
NCT00531076 (Lind J.S., 2012)	6	2 цикла индукционной ХТ (cisplatin-based doublet) затем ЛТ (66 Гр/33F) и одновременно bevacizumab	67% радиационно-индуцированных поражений легких >2 степени
S0533 (Wozniak A.J., 2015)	21	Cisplatin /etoposide одновременно с ЛТ (64,8Гр/38F) затем docetaxel/ bevacizumab	Пульмониты 3 степени – 2/21 (9,5%) и гемоптоз 5 степени 2/21 (9,5%). Закрытие исследования.

В настоящее время продолжаютя РКИ, изучающие различные сочетания ХЛТ при НМРЛ III стадии с таргетными препаратами (ClinicalTrials.gov). Во II фазе RTOG 1306/ALLIANCE 31101 (EGFR+/ALK+) проводится платиново-дублетная ХЛТ 60 Гр против индукционного эрлотиниба/ кризотиниба 12 недель с той же ХЛТ. Предполагается, что ингибиторы PARP – poly(ADP-ribose) polymerase – являются ДНК-связывающими и репарационными белками, усиливающими эффекты ХЛТ. В РКИ Southwest Oncology Group (SWOG; фаза II- III) и ALLIANCE Cooperative Group сравнивается ХЛТ (карбоплатин + паклитакселом) с ингибитором PARP велипарибом или без него. Результаты ожидаются.

Уделяется внимание и радиомодифицирующему влиянию лекарственных препаратов самых разных групп на эффективность ЛТ/ХЛТ. Так, случайно было установлено, что применение метформина связано со снижением заболеваемости РЛ у больных сахарным диабетом и повышением выживаемости, кроме того препарат оказался радиосенсибилизирующим агентом. МВ у больных РЛ и диабетом, принимавших метформин, составила 28 месяцев по сравнению с 16 месяцами в альтернативной группе ($p=0,02$). На этой основе проводится II фаза РКИ NRG-LU001 (синхронная ХЛТ \pm метформин) при МРНМРЛ. Изучается влияние на эффективность ХЛТ статинов, бета-адреноблокаторов, итраконазола и нестероидных противовоспалительных средств [255, 257].

Глава 9.

Лучевая терапия при опухолевых стенозах дыхательных путей

В последние годы в медицине произошло осознание того факта, что функциональные параметры (в широком смысле этого понятия) являются важнейшими для оценки эффективности лечебных методик и прогнозирования исхода заболевания. Среди этих параметров особое место занимает качество жизни.

Тяжесть состояния неоперабельных онкологических больных, и, соответственно, низкое качество жизни часто обусловлены нарушением проходимости центральных бронхов и трахеи.

Злокачественные стенозы бронхов и трахеи по механизму развития можно разделить на три основных типа:

1. Обтурационные – с наличием интритпросветного опухолевого компонента опухоли, перекрывающего полностью, или частично просветы крупных бронхов и/или трахеи.

2. Компрессионные – сдавление воздухоносных путей извне первичной опухолью и/или конгломератами лимфатических узлов, часто усугубляемое дислокацией средостения, центральных бронхов и трахеи.

3. Смешанные.

Соответственно и подходы к лечению таких пациентов различаются. В первом случае рассматривается возможность эндоскопического восстановления просвета, во втором преимущественно используются консервативные методы лечения – прежде всего химиолучевые, в том числе в режиме гиподифракционирования. При обоих типах по показаниям может выполняться стентирование и бужирование бронхов и/или трахеи.

9.1. Обтурационные стенозы дыхательных путей

При наличии интритпросветного компонента опухоли встаёт вопрос о необходимости реканализации для увеличения дыхательной поверхности, ликвидации явлений обтурационной пневмонии и получения возможности проведения противоопухолевого лечения, предотвращающего или замедляющего возникновение рецидива. Актуальным является и упреждающее воздействие на опухоль, предупреждающее обтурацию бронхов. В настоящее время методы лечения, включающие этап проведения эндотрахеобронхиальных операций (ЭТБО), привлекают всё большее внимание специалистов, связанных с проблемой лечения злокачественных опухолей центральных бронхов и/или трахеи. Это объясняется как большим количеством неоперабельных больных, нуждающихся в паллиативном лечении, так и, в ряде случаев, возможностью перевода этих пациентов в группу операбельных. Возрастающий потенциал ЛТ/ХТ/ИТ/ТТ позволяет, в сочетании с эндоскопическими операциями, добиваться результата, сопоставимого с эффектом от проведения радикальных трансторакальных операций. Кроме того, благодаря малой травматичности, эндоскопические вмешательства оказались весьма привлекательными при лечении больных с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями и сниженными

функциональными резервами. У больных с исчерпанными возможностями специального лечения те или иные эндоскопические методы лечения зачастую становятся безальтернативными. Реализация задачи восстановления проходимости дыхательных путей при опухолевой их обструкции достигается воздействием физических и химических агентов на опухолевые массы, механическим их удалением и бужированием области злокачественного стеноза. Основу дифференцированного подхода при выработке оптимальной лечебной тактики у этой группы больных составляют локализация опухоли, её распространённость по трахеобронхиальному дереву, степень функциональных нарушений органов дыхания.

Эндотрахеобронхиальные операции. Эндоскопические манипуляции могут производиться во время либо фибробронхоскопии (ФБС), либо ригидной (жёсткой) бронхоскопии (РБС), в процессе которых осуществляется доставка рабочих инструментов (электроды, световоды, аппликаторы, щипцы, бужи). В настоящее время большинство специалистов использует ФБС, поскольку эта процедура легче переносится ослабленными онкологическими больными, и существует возможность проводить вмешательства под местной анестезией, иногда даже в амбулаторных условиях. Однако при этом приходится сталкиваться с рядом недостатков – невозможностью полного подавления кашлевого рефлекса и дыхательных движений, загрязнением дистального конца эндоскопа, сложностями при аспирации секрета и удалении обработанных тканей, частом повреждении дорогостоящей аппаратуры и, главное, невозможностью в полном объёме проводить мероприятия по прекращению возможного кровотечения. ФБС под местной анестезией можно безопасно использовать только для удаления или коагуляции патологических образований, диаметр которых не превышает 2-10 мм. Но и в этих случаях необходимо быть готовым к интубации трахеи жёстким бронхоскопом, или интубационной трубкой, и проведению комплекса гемостатических мероприятий. Для этого всякое эндоскопическое вмешательство на центральных бронхах и трахее должно выполняться в присутствии анестезиолога, при катетеризированной периферической или центральной вене. Всё больше авторов, длительно занимающихся эндоскопической хирургией при опухолях воздухоносных путей, возвращаются к использованию РБС – методике, которая во многих торакальных клиниках была утрачена и в последнее время постепенно возрождается. РБС выполняется в условиях общей анестезии, при этом невозможно переоценить значение методически правильного анестезиологического пособия, основным принципом проведения которого должна быть поликомпонентность, т.е. использование воздействий с различными свойствами, дополняющих и потенцирующих друг друга. Чрезвычайно высокая рефлексогенность верхних дыхательных путей нередко приводит к возникновению во время манипуляций патологических реакций сердечно-сосудистой системы, а плохо контролируемая артериальная гипертензия чревата увеличением интенсивности интраоперационного кровотечения. Важнейшую роль в обеспечении адекватной вентиляции при эндоскопических вмешательствах имеют правильно подобранные параметры искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) (низкочастотная; нормочастотная; высокочастотная;

осцилляторная) для поддержания адекватного газообмена в условиях негерметичного контура. Нередко ЭТБО выполняются в условиях управляемой гипотонии в результате применения препаратов с вазодилатирующим или отрицательным инотропным действием, а также вследствие использования вазо- и кардиодепримирующих свойств самих анестетиков (гипотензивная анестезия), что позволяет минимизировать интраоперационное кровотечение, предотвратить попадание крови в дистальные отделы дыхательного тракта, облегчить работу хирурга и уменьшить время эндоскопического вмешательства. Обязательным условием безопасности пациента при выполнении эндоскопических вмешательств является максимально полный мониторинг основных показателей гомеостаза.

В настоящее время используются следующие основные эндоскопические способы местного воздействия на опухолевый процесс: 1) механическое удаление опухоли стандартными эндоскопическими инструментами и механическое расширение (бужирование) зоны злокачественного стеноза дыхательных путей; 2) химические методы воздействия (локальные инъекции этанола, противоопухолевых и иммунных препаратов); 3) электрохирургические методы; 4) криохирургические методы; 5) ультразвуковые хирургические методы; 6) эндопротезирование; 7) лазерная хирургия; 8) фотодинамическая терапия; 9) радиочастотная хирургия; 10) аргоноплазменная электрокоагуляция; 11) брахитерапия; 12) различные сочетания перечисленных методов.

Электрохирургический метод основан на образовании тепла при переходе потока электронов с зонда-коагулятора в ткани. Обычно электрокоагуляция производится посредством эндоскопических петель, различных электродов (пуговчатых, игольчатых и др.), а также непосредственно через эндоскопические щипцы и ножницы. Важнейшим преимуществом электрохирургического метода является дешевизна, доступность и приемлемые характеристики используемой аппаратуры. Такой серьёзный недостаток, как наличие контакта электрода с тканью, приводящее к образованию нагара, «привариванию» и отрыву струпа, может быть устранён использованием аргоноплазменной электрокоагуляции – метода монополярной высокочастотной электрохирургии, в котором энергия тока высокой частоты передаётся на ткань бесконтактным способом посредством аргоновой плазмы. Возникающее обезвоживание коагулированной ткани увеличивает её сопротивление, что приводит к перемещению аргоновой дуги на участок ткани с меньшим сопротивлением, обеспечивая гомогенность зоны коагуляции и предсказуемость глубины воздействия. Глубина коагуляции в зависимости от мощности и продолжительности аппликации электрода не превышает 3 мм, сводя к минимуму риск перфорации. Коагуляция в бескислородной среде позволяет избежать существенного обугливания ткани и задымления. Предлагаемые современные функциональные комплексы имеют программное обеспечение с возможностью выбора оптимальных параметров мощности генератора и расхода аргона, позволяющее точно контролировать глубину и объём воздействия. Обычно после воздействия на опухолевый процесс тех или иных физических методов производится механическое удаление опухолевых и некротических масс стандартными эндоскопическими инструментами – щипцами,

ножницами, вакуумными трубками, либо непосредственно тубусом ригидного бронхоскопа. При сочетании эндобронхиальных опухолевых изменений с перибронхиальными в зоне стеноза иногда производят бужирование (специальными бужами, тубусами разных диаметров, гидродилатацией).

В качестве дополнительного компонента к основным методам (системному и лучевому) может использоваться фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамический эффект реализуется при возбуждении фотосенсибилизатора лазерным излучением (поглощение квантов света) за счёт фотохимических реакций двух типов: 1) возбуждённый фотосенсибилизатор либо возвращается в основное состояние, сопровождающееся флуоресценцией, либо синглетная форма переходит в триплетную, которая отрывает электроны или атомы водорода у молекул субстрата, образуя свободные радикалы, приводящие к окислительным реакциям и образованию перекисных радикалов; 2) в реакциях второго типа происходит энергоперенос с сенсибилизатора в триплетном состоянии на молекулы кислорода с образованием синглетного кислорода, при взаимодействии которого с органическими субстратами образуются нестабильные циклические перекиси и супероксидные радикалы. Дополнительную роль при фотодинамической терапии играют нарушения микроциркуляции в опухоли (подавление ангиогенеза), гипертермический эффект, цитокиновые реакции, активация иммунокомпетентных клеток. Эти механизмы фотодинамической терапии позволяют усиливать эффекты лучевой и системной цитостатической терапии, т.е. оказывать радиосенсибилизирующее и химиосенсибилизирующее действие. Наиболее изученными фотосенсибилизаторами являются производные гематопорфирина (фотофрин, фотосан, фотогем, фотодитазин на основе водорастворимой формы хлорина Е6).

В процессе химиолучевого лечения после ЭТБО в ряде случаев может проводиться комбинированный эндоскопический контроль эффективности лечения с использованием спектроскопии в обычном свете (400-700 nm) и аутофлуоресцентной спектроскопии с включением ближнего инфракрасного диапазона (720-800 nm) с регистрацией динамики границ опухолевого роста [1, 2, 30].

Приводимые рядом авторов клинические наблюдения больных с опухолевым поражением центральных бронхов и/или трахеи, подвергнутых эндоскопическим операциям, показывают, что реканализация нестабильна и требует стентирования у 30% больных. Термином «эндопротез» обычно обозначают конструкции, все элементы которых располагаются в просвете трахеи или бронха, либо в окружающих их тканях. Для собирательного же наименования всех конструкций, поддерживающих проходимость дыхательных путей, используют термин «стент» [15]. Все трахеальные и/или бронхиальные стенты можно по различным свойствам разделить на несколько типов: 1) по необходимости дополнительного закрепления в просвете (требующие фиксации и самофиксирующиеся); 2) по геометрическим признакам (линейные и разветвлённые – Y-образные, T-образные); 3) по конструктивным особенностям (жёсткие и саморасправляющиеся); 4) по материалу, (полимерные; металлические; композиционные, гибридные). Самыми распространёнными являются самофиксирующиеся эндопротезы, предложенные J.F. Dumon из силикона с цилиндрическими

выступами на наружной поверхности (Novatech, France; Polyflex Stent Rusch, Germany; Медсил, Россия). и композиционные саморасширяющиеся стенты (Palmaz-Stent, Corning/Johnson&Johnson, Merit Medical Systems, USA; Endo-Flex, Германия; Wallstent Schneider, Switzerland; Luda Medica, Венгрия; Asept Inmed, Novatech, Франция; HanaroStent M.I.Tech, Korea; Sinolinks, Aohua Endoscopy, Китай; Mitra Industries PVT LTD, Индия; Stening, Аргентина). Не меняющие свою геометрию стенты вводятся посредством тубуса ригидного бронхоскопа, а для доставки самораскрывающихся стентов применяется специальная система (интродьюсер). При выборе стентов эндоскописты, как правило, руководствуются личным опытом и оснащённостью клиники. Однако по нашим наблюдениям своевременное сочетание ЭТБО с другими методами противоопухолевого лечения (дистанционной лучевой терапией, брахитерапией, системной терапией и фотодинамической терапией) обычно позволяет избежать стентирования.

Показаниями к стентированию являются: 1) сохранение значительного сужения просвета трахеи и/или бронха после ЭТБО, химиолучевой и фотодинамической терапии; 2) значительная перибронхиальная компрессия трахеи и/или главных бронхов; 4) высокий темп опухолевого роста после проведённой реканализации при невозможности проведения ХЛТ вследствие наличия противопоказаний или отказа больного.

9.2. Компрессионные стенозы дыхательных путей

Компрессионные стенозы обусловлены сдавлением воздухоносных путей извне первичной опухолью и/или конгломератами лимфатических узлов, часто усугубляемым дислокацией средостения, центральных бронхов и трахеи. Отсутствие внутрипросветного компонента опухоли не позволяет выполнить реканализацию, устранить дыхательную недостаточность и обеспечить доставку аппликатора для выполнения эндобронхиальной брахитерапии. Тяжесть состояния больного, глубокая гипоксия и интоксикация часто являются препятствием для проведения системного лечения.

Использование методов дистанционного облучения является в такой ситуации разумной и часто единственной альтернативой. Если дыхательная недостаточность компенсирована, то может быть начата лучевая терапия классическим фракционированием, а при улучшении состояния дополнена ХТ/ИТ/ТТ (радиосенсибилизация).

При суб- и декомпенсированной дыхательной недостаточности (ДН) проведение обычной ЛТ может быть затруднено, в том числе в связи с невозможностью длительного вынужденного размещения пациента на столе в ходе как планирования и топометрии, так и в процессе лечения. Дополнительный риск усугубления ДН связан с возможным отеком тканей, в качестве реакции на подведение первых фракций, частично устраняемый прикрытием кортикостероидами. В таких условиях методом выбора является гипофракционированная ЛТ, возможность, эффективность и безопасность при тщательном планировании была доказана в ряде исследования и метаанализов [239, 241, 242, 243, 257, 277,

311,].

Описано до двух десятков вариантов гипофракционирования, единого мнения об оптимальном режиме пока не сформировано. Обычно он определяется технической оснащённостью, опытом и предпочтениями конкретной клиники (10 Гр/ 1 фракция; 16-17 Гр/ 2 фракции; 36 Гр/ 12 фракций; 52,5 Гр /15 фракций; 66 Гр/ 24 фракции и пр.). Причем позиционирование пациента на столе при топометрии, планировании и лечении может отличаться от классического положения на спине с руками, отведенными и ротированными над головой на 120°. Больной может быть расположен в любом положении, обеспечивающим неподвижность и максимальный комфорт, в зависимости от степени ДН, например, на боку.

Исходя из собственного опыта, можно рекомендовать использование режима экстремального гипофракционирования в 2 этапа на фоне гормонотерапии кортикостероидами. На 1 этапе подводится 1-2 фракции по 7 Гр.

Второй этап осуществляется через 7-14 дней, по мере стабилизации состояния больного. Проводится повторное планирование, поскольку достигнутый эффект обычно позволяет позиционировать пациента в классическом положении на спине, оптимальном для защиты органов риска. Дополнительно подводится ещё 3-4 фракции по 7 Гр (в общей сложности до 5 фракций), достигается СОД=30 Гр, что эквивалентно СОД=50 Гр при классическом фракционировании. Осложнения в виде эзофагита 1-2 степени удается купировать в течение 2 недель соответствующей терапией.

На рисунках 4, 5, 6 представлены планы лучевого лечения при компрессионном стенозе дыхательных путей.

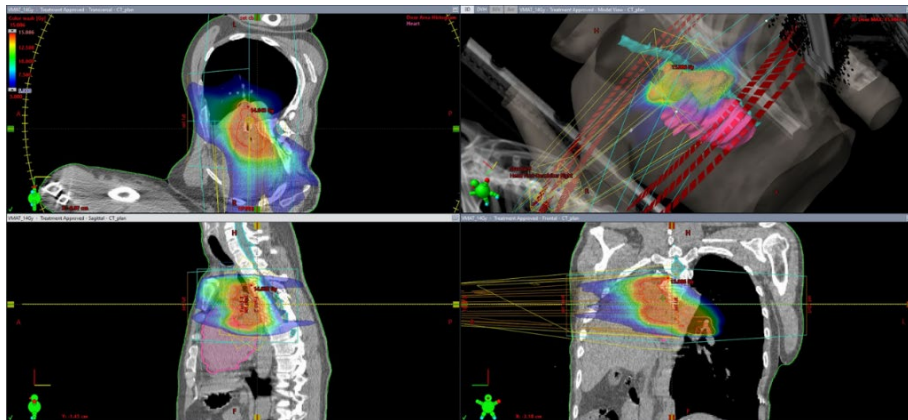


Рис. 4. Пример плана лечения компрессионного стеноза дыхательных путей (рецидив НМРЛ после ранее выполненной пневмонэктомии). 1 этап. Положение на боку [оригинальный рисунок].

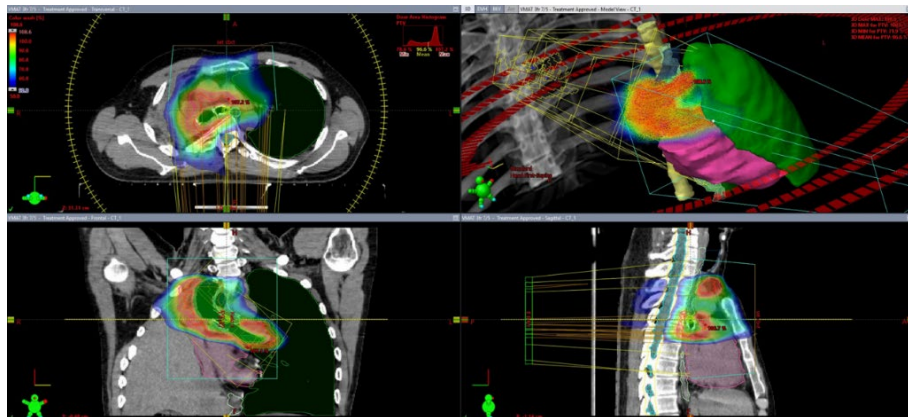


Рис. 5. Пример плана лечения. Тот же пациент. 2 этап. Обычное положение на спине [оригинальный рисунок].

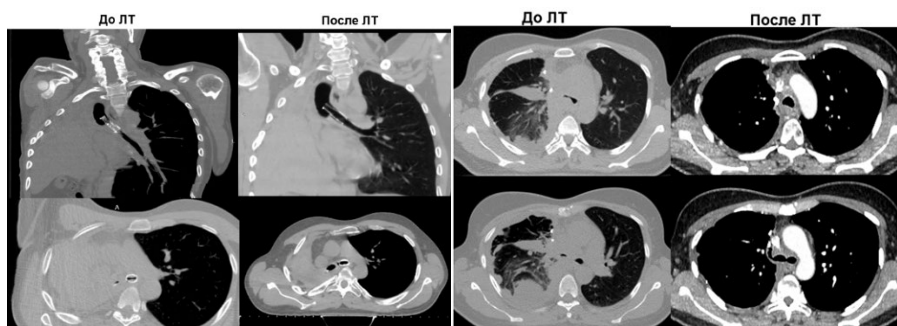


Рис. 6. Данные компьютерной томографии до и после проведения гипофракционированной ЛТ по поводу компрессионного стеноза дыхательных путей [оригинальный рисунок].

Глава 10. Место брахитерапии в лечении НМРЛ

Рассмотрим место брахитерапии в лечении НМРЛ.

10.1. Общие вопросы проведения брахитерапии

Брахитерапия (от греческого brachy- короткий, синонимы – контактное облучение, внутриполостная/ внутрипросветная/ внутритканевая ЛТ, кюритерапия, эндокюритерапия, радиационная имплантационная ЛТ) – 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.

Впервые брахитерапия 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 была выполнена в 1922 г. S. Yankauer. Первая успешная операция при раке лёгкого (пневмонэктомия) выполнена в 1933 г. американским врачом, хирургом, радиологом, ученым Эвартсом Грэмом (Evarts Ambrose Graham, M.D., F.A.C.S. – 1883-1957). Любопытно, что им же выполнена интерстициальная брахитерапия при РЛ в 1933 г., когда он описал 7 случаев лечения рецидива опухоли в бронхах после ранее перенесённой пневмонэктомии имплантацией ^{222}Ra . Первый эндостат для осуществления ручного (простого) последовательного введения источников излучения (simple afterloading) описан U.K. Henschke в 1960 г., а в последующем метод модифицирован им в автоматизированный (удаленный – remote afterloading). В 1963 г. были созданы аппараты с источниками кобальта-60 «Cathetron» (Великобритания) и «Brachytron» (США), в 1966 г. – с источниками цезия-137 – «Curietron» (Франция), а в 1971 г. – с источниками иридия-192 «Selectron», «microSelectron» (Нидерланды) и «Buchler» (Германия). В России первое радиотерапевтическое устройство для автоматической подачи на тросике «шагающих» источников шаровидной и цилиндрической формы (^{60}Co) при внутриполостном лечении больных разработал в 1961 г. А.А. Станкевич в радиологическом отделении НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (г. Ленинград).

Три основных преимущества брахитерапии:

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

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

3) Безопасность при смене источника.

Метод может быть использован в нескольких вариантах:

- Внутриполостная брахитерапия (размещение аппликатора в полостях,

например, в полости матки).

- Внутриспросветная брахитерапия (размещение аппликатора в просветах органов, например, трахее, бронхах, пищеводе, прямой кишке).
- Внутритканевая – интерстициальная – инвазивное контролируемое внедрение аппликатора в ткани.
- Поверхностная.

Брахитерапия может производиться с несколькими вариантами мощности дозы излучения:

1. Сверхнизкая мощность дозы (ultra LDR 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.

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 минут каждый час, т.е. 24 импульса в день.

В таблице 11 представлены основные радиоизотопы, используемые для проведения брахитерапии.

Таблица 11
Радионуклиды, используемые при проведении брахитерапии

[оригинальная таблица]

Изотоп	Период полураспада (лет/дней)	Вид излучения	Энергия (КэВ)	Слой половинного ослабления
Калифорний-252 (Cf)	2,65 лет	нейтрон	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 (Ir)	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

Распространенность изотопа кобальта-60 объясняется его доступностью и длительным периодом полураспада (5,3 года), однако он обладает избыточно высокой энергией излучения (1,25 МэВ), а его носители (аппараты «Cathetron», «Brachytron», «Selectron», «АГАТ-В») необходимо размещать в специальных сложных каньонах. Источники цезия-137 имеют длительный период полураспада (30,2 года), практически исключая необходимость перезарядки аппарата в течение всего срока его службы, и относительно благоприятное для контактного лечения моноэнергетическое гамма-излучение (0,66 МэВ). У изотопов 128

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 (ВДМ) излучения все более популярными становятся источники иридия-192 с активностью 5-10 Ки, несмотря на сравнительно небольшой период полураспада (74,02 суток), что обуславливает необходимость перезарядки аппарата (3-4 раза в год). Основным преимуществом иридия-192 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 иридий-192 являются Bravos, GammaMed (Varian), MicroSelectron HDR (Nucletron).

Брахитерапия с высокой мощностью дозы (High-Dose-Rate Brachytherapy – HDR-BRT) имеет ряд преимуществ перед низкодозной (Low-Dose-Rate – LDR) и обычной дистанционной лучевой терапией, 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 [325].

Брахитерапия с импульсной мощностью дозы PDR-BRT (Pulsed Dose Rate) сочетает физические преимущества технологии HDR (оптимизация изодозы и радиационная безопасность) с радиобиологическими преимуществами LDR. PDR-BRT использует мощный источник излучения, обеспечивающий серию коротких воздействий продолжительностью от 10 до 30 минут каждый час. Один из вариантов – одноступенчатый источник ^{192}Ir мощностью 15-37 ГБк (0,5-1 Ci), обеспечивающий мощность лечебной дозы до 3 Гр в час импульсно, каждый час, т.е. 24 импульса в день. Время воздействия от 0 до 999,9 секунд для каждой позиции. Стандартная продолжительность импульса – 10 минут в час, которая может быть увеличена примерно до 30 минут при снижении активности источника ^{192}Ir . Мощность источника в 10-20 раз ниже, чем при HDR, а требования к экранированию менее строгие. По данным J. Skowronek et al. (2002) для воспроизведения биологических эффектов LDR-брахитерапии необходимо выполнять 4 рекомендации: 1) та же общая доза; 2) та же мощность дозы: обычно около 0,5 Гр/час; 3) длительность импульса 10 минут или более (или мощность дозы, не превышающая 3 Гр/час во время импульса); 4) импульс повторяется каждый час: обычно 0,4- 1,0 Гр/час. PDR имеет ряд ограничений: 1) максимальное количество интрастатов, которые могут быть имплантированы, ограничено количеством каналов последующей загрузки (18 в случае MicroSelectron); 2) лечение может проводиться только одному человеку в день; 3) наличие соединительных трубок между аппаратом и интрастатами (по сравнению с LDR); 4) возможные нарушения из-за нарушения проходимости соединительных трубок для

интрастатов [268, 269]. На рисунке 7 представлена общая схема проведения брахитерапии.

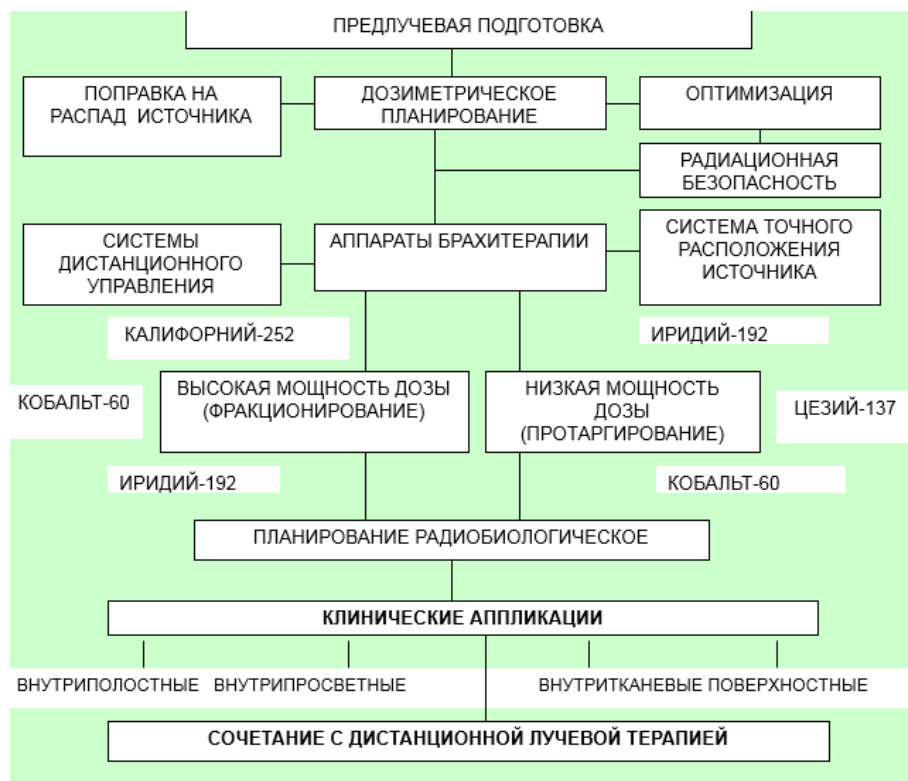


Рис. 7. Общая схема проведения брахитерапии [оригинальный рисунок].

В торакальной онкологии используются три основных метода брахитерапии:

1. Интраоперационная.
2. Внутритканевая.
3. Внутрипросветная.

10.2. Интраоперационная брахитерапия

Интраоперационная брахитерапия относится к интерстициальной, или поверхностной и обычно используется как адъювантная, в качестве источника наиболее распространены гамма-излучающие радионуклиды на основе йода (^{125}I), палладия (^{103}Pd), цезия (^{131}Cs), которые имеют периоды полураспада 59,4, 17,0 и 9,7 дней с терапевтической энергией 28, 21 и 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 способствуют тому, что доза накапливается быстрее, чем при использовании ^{125}I , это радиобиологически эффективней при опухолях с высоким соотношением α/β (плоскоклеточный рак) [278, 325].

Источник излучения устанавливается непосредственно в ходе хирургического вмешательства. Например, перед выполнением сублобарной резекции (обычно VATS) изготавливается имплант из полигликонатной сетки с зёрнами ^{125}I , встроенными в нить (Vicryl) который затем размещается над линией резекции (по обе стороны линии скобок с запасом ≈ 2 см) и фиксируется к висцеральной плевре. Интервалы между зёрнами ^{125}I , полученные из стандартизированной номограммы, обеспечивают достижение предписанной дозы от 10000-12000 сГр на глубину 0,5 см. Кроме этого способа используют непосредственную имплантацию зёрен ^{125}I в викриловую нить с фиксацией на линии резекции и размещение временных катетеров (after-load catheters) вдоль швов для роботизированной доставки зёрен ^{125}I 2 раза в день в течение четырех дней после операции [325].

Номограмма для имплантов ^{131}Cs разработана с использованием программного обеспечения Variseed (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) на основе данных Американской ассоциации физиков в медицине (American Association of Physicists in Medicine) – отчет TG43. 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 $\text{см}^2/\text{ч}$ на зерно [278].

J.D. Blasberg et al. провели исследование (2010; $n=11$; ^{125}I), в котором производилась роботизированная интракорпоральная фиксация импланта над краями резекции. Дозиметрическую КТ выполняли через 30 ± 16 дней. Размер резецированной опухоли в среднем составил $1,48\pm 0,38$ см (1,1-2,1 см). Периоперационной смертности не было. Частота рецидивов была 9%, длительность наблюдения – $31,82\pm 17,35$ мес. Дозиметрия подтвердила доставку 14400 сГр с использованием $24,21\pm 4,6$ зёрен ^{125}I при планируемом целевом объеме $10,29\pm 2,39$ 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 зёрен у всех пациентов [43].

В систематический обзор A. Youroukou et al. (2017) включено 6 исследований (1999-2014 гг.; $n=511$) с использованием интраоперационной БТ (сетка Vicryl; ^{125}I) после радикальных сублобарных резекций. В 4 исследованиях продемонстрирована хорошая переносимость, приемлемая токсичность и низкая частота местных рецидивов, однако в 2 БТ не показала преимуществ. 10 исследований этого обзора были посвящены паллиативной терапии неоперабельных опухолей легких. В двух использовалась внутритканевая БТ (interstitial brachytherapy – IRT; $n=96$; ^{125}I) и в 8 эндобронхиальная БТ, оба подхода показали улучшение качества жизни, хорошую переносимость, при редких осложнениях [268, 269, 325].

В проспективном исследовании R. Santos et al. (2003; $n=102$ vs 101) в

сравнительном анализе частота местных рецидивов 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 ОБ (1-, 2-, 3- и 4-летняя ОБ – 93%, 73%, 68% и 60% против 96%, 82%, 70% и 67%, соответственно).

По данным обзора D. Patrini et al. (2015; 60 статей; 6 исследований) адъювантная брахитерапия ^{125}I уменьшает риск LR при выполнении сублобарных неанатомических резекций и наличии опухолевого роста по линии резекции (R+) [224].

III фаза РКИ ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group), представленная Н.С. Fernando et al. (2015), по эффективности сочетания сублобарной резекции с брахитерапией не обнаружила различий в частоте местного рецидивирования через 5 лет (16,7% с брахитерапией против 14% без нее, $p=0,59$), а также в показателях ОБ и БРВ [108].

10.3. Внутритканевая брахитерапия

Внутритканевая брахитерапия (interstitial brachytherapy – IRT) производится через имплантируемый, с использованием жесткого обтуратора пластиковый катетер (аппликатор) с закругленным слепым концом под контролем КТ в опухолевый узел паренхимы легкого. Так, в исследовании N. Tselis et al. (2011; $n=55$; 68 процедур; средний объем опухоли 160 см^3) медиана наблюдения составила 14 месяцев, ОБ 63% через 1 год, 26% через 2 года и 7% через 3 года. Частота локального контроля метастатических опухолей составила 93%, 82% и 82%, а первичного РЛ – 86%, 79% и 73% через 1, 2 и 3 года соответственно. Пневмоторакс развился у 11,7%, что потребовало дренирования у 1,8% пациентов [295].

F. Imamura et al. (2006) проводили внутритканевую HDR БТ у 12 пациентов с ранним периферическим НМРЛ T1-2N0M0 с ^{192}Ir , который вводили в опухоли чрескожно ($n=5$; 1 фракция / 20 Гр), или трансбронхиально ($n=7$; 5 Гр/5F – 12,5 Гр/2F). У большинства пациентов наблюдался локальный лучевой пневмонит. Рецидив первичной опухоли возник у 3 пациентов (25%), ЛК составил 88,9%, а 5-летняя выживаемость 60-70%.

Разрабатываются и внедряются новые высокотехнологичные методы навигации для оптимизации установки интрастатов. Так, в исследовании H. Dou et al. (2017) описано применение роботизированной системы с четырьмя степенями свободы (degree-of-freedom – 4-DOF), интегрированной с КТ. Точность позиционирования достигала $0,28 \pm 0,25$ мм, повторяемость положения $0,09 \pm 0,11$ мм. Средняя точность регистрации роботизированной системы составила $0,49 \pm 0,29$ мм, а точность введения иглы – $1,5 \pm 1,7$ мм на глубину 30-80 мм. Время, затраченное роботизированной системой на автоматическую настройку шаблона в целевое положение, составляло в среднем 12 минут, а средняя экономия времени достигала 30 минут по сравнению с процедурой ручного позиционирования [88].

В 2019 г. опубликован отчет китайского экспертного консенсусного

семинара – руководство по постоянной имплантации семян йода-125 при первичных и метастатических опухолях легких (F. Zhang et al.). Йод-125 является наиболее распространенным типом постоянных имплантируемых зерен, которые обычно имеют размеры 4,5×0,8 мм и покрыты оболочкой из никель-титанового сплава. Процедура выполняется через специальные иглы под КТ контролем, реже используются рентгеноскопия, УЗИ и МРТ. Показаниями к лечению ¹²⁵I при первичном РЛ являются функциональная неоперабельность, отказ от других методов лечения, рецидивные неоперабельные опухоли, исчерпанность альтернативных методов, показатель KPS >60, прогнозируемая продолжительность жизни >6 месяцев и наибольший диаметр опухоли <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 ¹²⁵I 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 [326].

10.4. Высокодозная внутрипросветная эндобронхиальная брахитерапия

Высокодозная внутрипросветная эндобронхиальная брахитерапия (ЭББТ; high-dose-rate endobronchial brachytherapy – HDR-EBBT). При опухолевых поражениях воздухоносных путей (как со стенозами, так и без) 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.

В 1965 г. S. Takahashi была сформулирована концепция конформной ЛТ, основной целью которой является максимально возможное подведение дозы излучения и локализация ее в объеме мишени с одновременным уменьшением дозной нагрузки в области смежных здоровых тканей, что позволяет снизить частоту лучевых повреждений при излечении первичной опухоли. Использование внутрипросветной брахитерапии позволяет максимально приблизиться к этой цели благодаря: геометрической реконструкции аппликатора с имеющегося изображения; созданию компьютерной системы дистанционной автоматической загрузки «шагающего» источника излучения, позволяющего получить необходимое индивидуальное дозное распределение; автоматической оптимизация избранного дозного распределения.

Изотоп (например, источник иридия-192) 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 стояния источника в выбранной позиции. Максимальное удаление источника от аппарата составляет 995 мм. Малый диаметр

источника иридия-192 позволяет создать тонкие аппликаторы диаметром 2-3 мм, установка которых проста и, как правило, не требует анестезиологического пособия.

Показания к проведению внутрисветной брахитерапии при раке легкого:

- наличие эндобронхиального и/или эндотрахеального компонента опухоли с сохранением просвета дистальнее опухоли;
- как самостоятельный, радикальный метод – при небольших локализованных опухолях, у «функционально неоперабельных» пациентов и при отказе от хирургического лечения;
- при подготовке к радикальному хирургическому вмешательству, в качестве неоадьювантного этапа лечения;
- при местнораспространенном раке лёгкого в сочетании с дистанционной лучевой терапией на первичную опухоль и пути регионарного лимфооттока (сочетанная лучевая терапия);
- при рецидивах опухоли после дистанционной лучевой терапии, проведённой в полном объёме, когда нет возможности продолжить наружное облучение (как самостоятельный метод, или в комбинации с системной терапией, хирургическим и эндоскопическим лечением, фотодинамической терапией и гипертермией);
- при обнаружении опухолевого роста по линии резекции бронха, или трахеи после попытки радикальной операции;
- в качестве самостоятельного паллиативного и симптоматического метода.

Абсолютные общие противопоказания к применению предлагаемого метода: 1) острый инфаркт миокарда; 2) острое нарушение мозгового кровообращения; 3) некорригируемая коагулопатия; 4) декомпенсированная и терминальная полиорганная недостаточность.

Относительные местные противопоказания: 1) критический и субкритический компрессионный стеноз дыхательных путей (как следствие перибронхиального роста или сдавления увеличенными лимфатическими узлами); 2) трахео- и бронхомаляция; 3) неясная анатомическая ситуация в зоне стеноза и невозможность определения дистального края эндобронхиального компонента опухоли; 4) необратимые изменения в паренхиме лёгкого вследствие длительной компрессии и/или обтурационной пневмонии, канцероматоза и лимфангита.

Результатом комбинированного и комплексного лечения с этапом внутрисветной брахитерапии предполагается: 1) уменьшение опухолевой массы (циторедукция), 2) восстановление проходимости дыхательных путей, 3) уменьшение интоксикации и болевого синдрома; 4) совокупный при радиосенсибилизирующем действии системной терапии (химио- иммуно- и таргетной терапии), потенцирующее и абскопальное действие облучения; 5) радиосенсибилизирующее и химиосенсибилизирующее действие фотодинамической терапии; 6) местное и системное противоопухолевое действие химиолучевой терапии; 7) увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных.

Техническими условиями оптимизации выполнения внутрисветной

брахитерапии являются:

- Маркировка катетера (рентгенопозитивная, обычно с интервалом в 0,5-1 см) на дистальном конце аппликатора, иногда маркёрная проволока.
- Иногда применение 2 и более аппликаторов, силиконовых трубок.
- Использование направляющих, спейсеров, тяг.
- Прочная фиксация аппликатора у носа (рта).
- Подавление кашля, глотания, рвотного рефлекса.
- В ряде случаев минитрахеостомия (в том числе продленная на весь курс).
- Подбор адекватного режима облучения: HDR/ PDR/ MDR/ LDR/ ultra LDR.

10.5. Клиническое обоснование эффективности использования внутрипросветной брахитерапии при опухолевом поражении бронхов и/или трахеи

Нерандомизированные исследования эффективности паллиативной ЭББТ

В 1995 г. H.N. Macha et al. опубликовали данные о своём опыте применения ЭББТ с 1983 по 1993 гг. у 365 пациентов с обструктивными эндобронхиальными злокачественными новообразованиями с использованием иридия-192 в режиме – 3-4 фракции по 5 Гр на расстоянии 10 мм от оси источника с интервалами в 14 дней. Паллиативный эффект достигнут у 66% больных с исчерпанными возможностями альтернативного лечения. МВ составила 9 месяцев при локализованных опухолях и 5 месяцев при генерализованных. Частота фатальных кровотечений достигала 21%, что являлось проблемой отбора больных [186].

J.F. Kelly et al. одними из первых провели крупное исследование в M.D. Anderson Cancer Center (n=175; 1988-1997 гг.; ¹⁹²Ir), опубликованное в 2002 г. Режим облучения – 3000 сГр на расстоянии 6 мм, 2 фракции 1 раз в неделю. 160 больных ранее получали ДЛТ. МВ для всей группы составила 6 месяцев с момента первого сеанса лечения. У 115 пациентов (66%) отмечено симптоматическое улучшение: у 32% значительное улучшение, а у 34% – незначительное. МВ выживаемости у них была существенно выше, чем в группе без улучшения - 7 против 4 месяцев (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% [160].

В исследовании G. Gejerman et al. (2002; n=33; 117 процедур) сочетали подведение 3 фракций HDR ЭББТ по 5Гр (1 см) и проведение ДЛТ 37,5 Гр в течение 3,5 недель. Использовали компьютеризированную систему планирования лечения для оптимизации распределения дозы по общему целевому объему с полями 1,5-2 см на дистальном и проксимальном концах. У 54% больных был достигнут бронхоскопический ответ (не менее чем на 50%). В многофакторной логистической модели только функциональный статус Карновского, был статистически значимо связан с бронхоскопическим ответом (OR=1,1; 95% CI=1,01-1,13) и

облегчением симптомов (OR=1,3; 95% CI=1,05-1,59). Общая МВ составила 5,2 месяца и была связана с бронхоскопическим ответом (11 месяцев у ответивших на лечение против 4 у не ответивших) и исчезновением симптомов (8 против 1,5 месяцев). Только KPS был значимо связан с выживаемостью (RR=0,92; 95% CI=0,88-0,95). Сделан вывод, что HDR ЭББТ в сочетании с ДЛТ является эффективным методом лечения. У пациентов с более высоким KPS эффективность лечения и МВ выше [120].

В публикации В. Celebioglu et al. (2002; n=95; неоперабельный РЛ; ¹⁹²Ir) ЭББТ проводили 1 раз в неделю – 3 фракции по 7,5 Гр, или 2 фракции по 10 Гр. Зафиксировано статистически значимое улучшение всех симптомов (в частности одышки и кровохарканья) и уменьшение проявлений бронхиальной обструкции (p <0,05) [63].

В проспективном исследовании J.A. Escobar-Sacristán et al. (2004; n=81; 288 сеансов; 93,8% первичных и 6,2% метастатических опухолей; ¹⁹²Ir) проводилось 4 сеанса, 1 раз в неделю, 5 Гр; траектория 1-9 см, измеренная на расстоянии 0,5-1 см от центра источника. Отмечено исчезновение 85% симптомов (кровохарканье, кашель, одышка, отхаркивание и стридор). Полный эндоскопический ответ у 56,8% пациентов, частичный у 40,7%, отсутствие ответа – у 2,5%. Одно серьезное нелетальное осложнение – бронхиальный свищ 1,2% [97].

J.N. Guarnaschelli et al. (2010; n=52; 1995-2005 гг.; 3 фракции по 5-7,7 Гр 1 раз в неделю; ¹⁹²Ir) сообщили, что МВ, измеренная с момента первого сеанса HDR-ЭББТ, составила 7 месяцев. Использовался источник иридия-192 с активной длиной 5 мм, диаметром 0,35 мм и начальной активностью до 10 Ки (370 ГБк) с шагом в 2 мм. У 48 пациентов (92%) наблюдалось улучшение симптомов. Среднее время до симптоматического рецидива составило 6 месяцев. Бронхоскопическая регрессия опухоли отмечена у 45 больных (87%), коррелируя с симптоматической реакцией. 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). При сравнении результатов паллиативной низкодозной и высокодозной ЭББТ при сопоставимой эффективности отмечаются преимущества второй – минимальный дискомфорт для пациента, кратковременность сеанса, низкая стоимость пребывания в стационаре; малая вероятность интрафракционного смещения катетера; уменьшение радиационного воздействия на персонал [129].

М. Aumont-Le Guilcher et al. (2011) провели ретроспективный анализ (n=226; 1991-2004 гг.; функционально неоперабельный НМРЛ) эффективности ЭББТ 24-35 Гр в 4-6 фракциях. До 1995 г. использовали режим 4 или 5 фракций по 7 Гр, позже 5 фракций по 6 Гр, либо чаще 6 фракций по 5 Гр (40% больных) 1 раз в неделю. Средняя суммарная доза составила 28,7 Гр (диапазон 24-35 Гр). В целом 70% пациентов получили общую дозу выше или равную 30 Гр, а 66% – дозу на фракцию ниже или равную 5 Гр. Дозу предписывали на расстоянии 1 см от источника иридия-192. Средний период наблюдения составил 30,4 месяца, полный эндоскопический ответ через 3 месяца составил 93,6%. МВ достигала 28,6 мес., 2-летняя и 5-летняя ОВ составили 57% и 29%, соответственно; раково-

специфическая выживаемость – 81% и 56%; безрецидивная – 68% и 50%. Летальные осложнения составили 5,7%, гемоптоэ было у 6,6% больных, фатальное – у 5%. В многофакторном анализе дистальное расположение опухоли (долевые и сегментарные бронхи) 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 ($p=0,0001$) [24].

В 2013 г. М.М. de Aquino Gorayeb et al. опубликовали исследование ($n=78$; 3 фракции по 7,5 Гр 1 раз в 1-2 недели), 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 месяцев в целом и 9 месяцев у пациентов с полным эндоскопическим ответом. У 2,6% больных развились бронхиальные свищи и у 10,2% – фатальные кровохарканья [78].

По данным ретроспективного анализа N. Rochet et al. (2013; $n=35$; 1988-2005 гг.; НМРЛ; I-III стадии) пациенты, которым не показана хирургическая резекция и/или химиотерапия, получали первичную ДЛТ со средних СОД=50 Гр (46-60 Гр), с последующей ЭББТ (3 фракции/ 15 Гр; иридий-192; 370 ГБк; на расстоянии 1 см от оси источника). При медиане наблюдения 26 месяцев после первой фракции высокодозной ЭББТ 1-, 2- и 5-летняя ОВ/ВБП составили 76%/76%, 61%/57% и 28%/42%, соответственно. Частичная и полная ремиссия через 6-8 недель после лечения составили 57% и 17% соответственно. Значимыми прогностическими благоприятными факторами были полная ремиссия и отрицательный 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 ($n=1$). Одно фатальное кровохарканье произошло в сочетании с локальным рецидивом опухоли. Авторы заключили, что комбинация ДЛТ и ЭББТ является эффективным методом первичного лечения с приемлемой токсичностью [240].

M. Goldberg et al. в проспективном исследовании (2015; $n=98$; МРНМРЛ) продемонстрировали, что 1-летняя ОВ составила 13,4%, МВ – 192 дня. PS, 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, выживаемость без кашля – 140,3 дня, выживаемость без одышки – 173,5 дня. Через 1 год наблюдения не наблюдалось значительной токсичности [123].

T. Soror et al. ретроспективно обобщили данные об использовании HDR ЭББТ при изолированном эндобронхиальном рецидиве опухоли у пациентов с НМРЛ, у которых хирургическое лечение, или ДЛТ невозможны (2019; $n=126$). Медиана наблюдения составила 67,2 месяца, полный местный эффект через три месяца – 86,5%. 5-летняя БРВ достигала 41,4%, а ОВ – 23,6%. 12,7% больных умерли от массивного кровохарканья.

Рандомизированные исследования эффективности ЭББТ

R.M. Huber et al. (1995; n=93) провели РКИ по оптимизации дозы ЭББТ (глубина 1 см) у больных с распространенным НМРЛ: 15,4 Гр/ 4 фракции / 1 раз в неделю / против 14,4 Гр/ 2 фракции с интервалом в 3 недели. На глубине 5 мм расчетные дозы составили 8 и 15 Гр. 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 недель), чем в группе 1 (26 недель). Локальный контроль через 3 месяца 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 [146].

A. Chella et al. (2000) провели РКИ с участием 29 пациентов (1995-1998 гг.) с центральным НМРЛ, разделенных на 2 группы: 1) только лазерная (Nd-YAG) операция и 2) лазерная реканализация + ЭББТ (через 15-18 дней после операции; 15 Гр/3 фракции; 0,5 см). Анализ полученных результатов показал, что в группе ЭББТ статистически значимо выше были бессимптомный период (8,5 против 2,8 мес.) и период 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 [67].

R. Stout et al. (2000; n=99) рандомизировали нелеченых пациентов с III стадией НМРЛ и бронхиальной обструкцией на группы ДЛТ (30 Гр/ 8 фракций) и ЭББТ (15 Гр/ 1 фракция; 1 см). 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 местно-распространенного НМРЛ [280].

H. Langendijk et al. (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 фракции по 7,5 Гр; 1 см; 1 раз в неделю). Положительный эффект в группе ЭББТ в отношении уменьшения одышки в течение 3 месяцев был больше ($p=0,02$), а частота восстановления пневматизации коллабированного легкого выше – 57% против 35% ($p=0,01$). Жизненная емкость вдоха (ЖЕЛ) через 2 недели после лечения в группе ЭББТ увеличилась на 493 см³, а в альтернативной группе уменьшилась на 50 см³ ($p=0,03$). Различий в частоте массивного гемоптоэ не было (13% против 15%). Авторы делают вывод о целесообразности сочетания ДЛТ и ЭББТ у отдельных пациентов с тяжелой одышкой, связанной с обструкцией центральных бронхов [168].

R. Sur et al. (2004; n=65) сообщили о результатах РКИ с участием пациентов с неоперабельным НМРЛ III стадии, с опухолевым поражением центральных бронхов, которые не подлежали обычной ХЛТ, или отказались от неё. Первоначально использовалась ДЛТ 30 Гр/10 фракций, 36 Гр/18 фракций или 40 Гр/20 фракций. Затем больные были рандомизированы в 2 группы: 1) 2 фракции ЭББТ по 6 Гр (1 см) один раз в неделю, или 2) ДЛТ по 20 Гр/10 фракций. Биологически эффективные дозы (ID₂) для обеих групп не различались. Средняя продолжительность бессимптомной выживаемости после лечения составила 77

дней в первой группе и 129 дней во второй ($p=0,0090$). Таким образом, boost ДЛТ был более эффективным, чем boost ЭББТ. 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, $p=0,9158$). Только выживаемость без кашля была лучше в группе ДЛТ (133 против 141 дня, $p=0,0464$). При одномерном и многомерном анализе ни один из оцениваемых прогностических факторов не оказал влияния на 1-летнюю ОВ, (29,7% против 29,4%, $p > 0,05$). Осложнений лечения не зарегистрировано. Таким образом, дополнение (boost) с использованием ДЛТ обеспечивало более длительный контроль симптомов [282].

I. Mallick et al. (2006) рандомизировали 45 пациентов с НМРЛ в 3 группы лечения: а) ДЛТ 30 Гр/ 10 фракций + ЭББТ 16 Гр/ 2 фракции по 8 Гр (на 1 см) 1 раз в неделю; б) ДЛТ 30 Гр/10 фракций и ЭББТ 10 Гр/ за 1 фракцию; в) только ЭББТ без ДЛТ 15 Гр/ 1 фракция. 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 месяцев, а до прогрессирования симптомов – 6-11 месяцев. 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 1 пациент умер от фатального кровохарканья [194].

J. Bhattacharya et al. опубликовали данные РКИ (2017; $n=50$; ^{192}Ir), в котором пациенты рандомизировались в группы 1) ЭББТ (6,5-10 Гр однократно или двумя фракциями с интервалом в одну неделю) с последующей ДЛТ (30 Гр/ 10 фракций) 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% фатальное кровохарканье (в течение 24 часов после ЭББТ) и у 4% стеноз бронхов (5-6 месяцев после лечения) [41].

Консенсусы, рекомендации, систематические обзоры в отношении ЭББТ

Систематический обзор, проведенный Y.C. Ung et al. (2006; 29 КИ; 6 РКИ с ЭББТ) показал, что после проведения ЭББТ МВ составляла 4-10 месяцев, а 1-летняя ОВ 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 [298].

Практические рекомендации Американского общества радиационной онкологии (2011) и Международное консенсусное заявление (2012) 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 [241, 242, 243].

Как показано в обзоре, представленном G. Rodrigues et al. (2012; n=3708) метаанализы РКИ не продемонстрировали существенных преимуществ в выживаемости при назначении более фракционированных схем ДЛТ с высокими биологическими дозами. На основе полученных данных авторы делают вывод о большей эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ. Анализ 6 РКИ (n=426), в которых использована ЭББТ, показал, что в настоящее время нет рандомизированных данных или метаанализов, позволяющих рекомендовать ЭББТ самостоятельно, или в сочетании с другими паллиативными методами лечения в рутинной практике. Добавление ЭББТ не улучшает выживаемость пациентов, но является разумной опцией при исчерпанности возможностей ДЛТ/ХЛТ. Для определения перспектив метода и его места в современной торакальной онкологии необходимы дальнейшие РКИ [242].

L. Reveiz et al. в 2012 г. опубликовали Кохрановский систематический обзор (14 РКИ; n=953), явившийся обновленной версией обзора 2008 года и позволивший заключить, что традиционная ДЛТ более эффективна для паллиативного лечения, чем только ЭББТ. Отмечены риск предвзятости и систематических ошибок, а неоднородность исследований не позволила повести метаанализ. 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. Необходимо проведение новых РКИ для оценки эффективности и безопасности использования ЭББТ в качестве этапа комбинированного лечения опухолевых стенозов дыхательных путей. Различные схемы фракционирования при паллиативной ЭББТ не оказывали значимого влияния на ОВ, однако режим облучения 7,4 Гр двумя фракциями продемонстрировал более высокий ЛК, чем 3,8 Гр четырьмя фракциями в неделю [239].

Аналогично и R. Stevens et al. в систематическом обзоре 2015 г. (14 РКИ; n=3576 пациентов; обновленный вариант версий 2001 и 2006 гг.), посвященном эффективности паллиативной ЛТ при НМРЛ, констатируют, что в основном успешно используется ДЛТ с различными режимами фракционирования (19 видов – от 10 Гр/1F до 60 Гр/30F в течение шести недель), а роль ЭББТ не определена [277].

Консенсус Американского общества брахитерапии, опубликованный A. Stewart et al. в 2015 г., тем не менее, рекомендует использовать ЭББТ для паллиативного лечения у пациентов с центральными обструктивными поражениями легких, особенно у пациентов, ранее получавших ДЛТ (таблица 12).

Рекомендации Американского общества брахитерапии
(American Brachytherapy Society – ABS) при проведении ЭББТ
(адаптировано из A. Stewart et al., 2015) [278]

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

Авторы на основании анализа литературы считают, что использование интерстициальных имплантов после нерадикальной резекции может улучшить результаты и обеспечить более эффективное паллиативное лечение. Применение брахитерапии после сублобарной резекции и использование внутриопухолевых объемных имплантов целесообразно только в рамках научных протоколов и РКИ.

Далее в консенсусе настоятельно рекомендуется:

- выполнение ЭББТ под контролем КТ;
- необходимо 3-хмерное планирование при ЭББТ;
- ЭББТ целесообразно проводить с высокой мощностью дозы или импульсной мощностью дозы (High dose rate or pulsed dose rate);
 - ЭББТ по радикальной программе, как самостоятельно, так и в комбинации рекомендуется в рамках РКИ;
 - внутритканевая брахитерапия (Interstitial seed treatment) после сублобарных резекций легкого рекомендуется в рамках РКИ;
 - при внутритканевой брахитерапии для интерстициальных имплантов следует выполнить планирование по данным послеоперационной КТ с учетом нагрузки на органы риска [278].

При 3-хмерном планировании контрольные дозы при 100% охвате РТВ были на 31% выше, чем при 2-хмерном. 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 2-45% в непосредственной близости. По мере появления модулей планирования лечения с поправкой на гетерогенность станет возможным корректировать артефакты металлических конструкций и дисперсию поглощения дозы в тканях с различной электронной плотностью [278].

X.A. Li et al. (2002) анализировали дозиметрические эффекты, связанные с облучением рака пищевода при наличии металлических стентов с использованием трех систем Монте-Карло (Monte Carlo code systems – EGS4/BEAM, EGSnrc/DOSRZnrc и MCNP) при выполнении расчета распределения дозы для внешних фотонных пучков 6 и 15 MV и для источника брахитерапии ^{192}Ir . При наружном облучении увеличение дозы обычно наблюдается перед стентом в пределах 4 мм от его поверхности. Увеличение дозы на расстоянии 0,5 мм от поверхности стента может достигать 20%. Доза за стентом обычно снижается. Для параллельно-противоположной пары (parallel-opposed pair – POP) увеличение дозы всегда наблюдается в пределах 3 мм от поверхности стента. Усиление на расстоянии 0,5 мм от поверхности стента может достигать 10% для 15-MV POP и 8% для 6-MV POP. Изменения дозы зависят от конструкции стента (состава, толщины оболочки стента и расстояния между кольцами). При использовании брахитерапии с ^{192}Ir увеличение дозы наблюдается в 1 мм от поверхности стента и составляет примерно 5% на расстоянии 0,5 мм [133].

H. Marsiglia et al. (2000; 1992-1996; n=34; ^{192}Ir) использовали только ЭББТ для лечения функционально неоперабельного НМРЛ на ранних стадиях с противопоказаниями к ДЛТ в режиме 6 сеансов по 5 Гр 1 раз в неделю. В 27 случаях использовался только один лечебный аппликатор; в 6 случаях – два; и в 1 случае – три (бифуркация бронхов). У 68% пациентов необходимо было использовать один или несколько катетеров-распорок, или силиконовую назогастральную трубку в дополнение к лечебному катетеру для отделения его от стенки бронха. Один спейсер (spacer – прокладка, распорка) был использован у 12 пациентов; два – у 10 пациентов и три у 1 пациента, в 5 случаях использовалась силиконовая трубка. При медиане наблюдения 2 года местный контроль составил 85%, а выживаемость – 78%. У 1 пациента развился пневмоторакс. Местный рецидив зафиксирован у 5 больных (15%).

Собственный опыт проведения внутрисветного облучения свидетельствует о том, что если предварительно производилась реканализация, то выполнять ЭББТ целесообразно в срок от 1 до 3 недель после эндоскопической операции. Это время необходимо для стихания процессов реактивного воспаления, и отторжения некротизированных частей опухоли. Использовался аппарат «Микроселектрон ВДМ» (Нуклетрон), с источником иридия-192, высокой мощности дозы излучения с активностью 5-10 Кюри, 1 раз в неделю в разовой очаговой дозе (РОД) 7 Гр. В зависимости от характера и степени распространения процесса проводилось от 2-х (СОД=14 Гр; при $\alpha/\beta=10$: EQD2=19,8 Гр, BED=23,8 Гр; при $\alpha/\beta=3$: EQD2=28 Гр, BED=46,7 Гр) до 4-х (СОД=28 Гр; при $\alpha/\beta=10$: EQD2=39,7 Гр, BED=47,6 Гр; при $\alpha/\beta=3$: 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 $E_x=6$ МэВ, методом конвенционального фракционирования РОД=2 Гр 5 раз в неделю до СОД=50-60 Гр. Одновременно с сочетанной лучевой терапией больным может проводиться системное лечение (ХТ/ИТ/ТТ).

ЭТБО выполнены у 153 больных, которым в общей сложности произведено 191 эндоскопическое вмешательство. В условиях РБС проведено 59,5% операций, а при ФБС – 40,5%. При РБС всегда использовалась общая анестезия с искусственной вентиляцией лёгких. При ФБС общая анестезия проведена у 83,9% пациентов, а местная – у 16,1%. При ФБС в условиях общей анестезии манипуляции выполнялись через ранее установленную эндотрахеальную интубационную однопросветную трубку достаточного диаметра (не менее 8 мм). При ЭТБО в условиях общей анестезии у 121 пациента (79,1%) проводилась объёмная вентиляция лёгких. При этом с разной периодичностью, в зависимости от исходного состояния больного и интраоперационных показателей гомеостаза, приходилось делать перерывы во время операции для восстановления насыщения крови кислородом, что, несомненно, увеличивало продолжительность операции. При использовании методики сочетанной струйной искусственной вентиляции лёгких без герметизации вентиляционной системы у 32 больных (20,9%) проксимальное окно жёсткого бронхоскопического тубуса остается открытым на протяжении всей операции, что создает возможность производить различные манипуляции в просвете трахеи и бронхов, не нарушая адекватной вентиляции и не увеличивая продолжительность вмешательства. ЭТБО выполнялись в условиях управляемой гипотонии, создаваемой за счёт гипотензивной анестезии достигаемой путём увеличения скорости введения препарата «пропофол» в ходе поддержания общей анестезии с $4,4 \pm 0,3$ мг/кг*час до $9 \pm 0,35$ мг/кг*час. Использование данной методики снижало интенсивность интраоперационного кровотечения (100 ± 11 мл против 138 ± 11 мл в контрольной группе) и сопровождается улучшением показателей газообмена (pO_2 112 ± 2 против 87 ± 4 , 1 мм рт. ст.; $p=0,0002$). На этапе интубации проведение гипотензивной анестезии позволяло избежать повышения среднего артериального давления и существенного увеличения частоты сердечных сокращений.

Эндоскопическая оценка непосредственных результатов ЭТБО выявила полное восстановление проходимости дыхательных путей, до первоначального диаметра просвета у 42 больных (27,5%), частичное до 2/3 от исходного диаметра – у 55 (36,0%), до 1/2 – у 43 (28,1%) и до 1/3 – у 13 (8,5%). Больных с отсутствием непосредственного эндоскопически оцениваемого эффекта не было.

Несомненно, выполнение ЭТБО повышает качество жизни пациентов, уменьшает тягостные проявления дыхательной недостаточности, обтурационной пневмонии, снижают интоксикацию и уменьшают болевой синдром. В то же время ожидать существенного улучшения отдалённых результатов без последующего проведения специального лечения не приходится. После ЭТБО большинству пациентов ($n=136$; 88,9%) проводилось лучевое и системное лечение. У 21 (13,7%) больного после эндоскопического вмешательства проводилась химиотерапия, у 47 (30,7%) – лучевое лечение, а у 42 (27,5%) – химиолучевая терапия.

Частота объективного ответа достигала 61%, стабилизация процесса отмечена в 32,4% случаев, а прогрессирование процесса – лишь у 6,6% больных. При III стадии РЛ при последующем использовании химиолучевого лечения объективный ответ был достигнут в 55,6% (CR-6,1%; PR-49,5%), а при IV стадии – в 52,6% (CR-5,6%; PR-47,4%). Наиболее результативным оказалось использование брахитерапии (OR – 77,8% и 75,0% соответственно). В целом, сочетание ЭТБО с другими методами специального лечения позволяет достичь объективного ответа при IIВ стадии РЛ в 100% случаев, при III стадии в 55,6%, а при IV – в 52,6%. Проведение лучевой терапии при плоскоклеточном раке показало более высокий объективный ответ – 70,0%, чем при аденокарциномах – 40,0%, особенно в случаях использования брахитерапии (88,9% против 33,3%).

Для достоверной эндоскопической оценки эффективности проводимого лечения был разработан диагностический алгоритм, состоящий из 5 последовательных этапов: 1) обычной бронхоскопии; 2) спектроскопии в обычном свете; 3) аутофлуоресцентной бронхоскопии; 4) аутофлуоресцентной спектроскопии; 5) морфологического исследования бронхобиоптатов из зоны опухолевого роста, с предполагаемой границы специфической инфильтрации слизистой и с неизменной стенки бронха, на которых производились спектральные измерения. Совместное использование обычного и аутофлуоресцентного режимов бронхоскопии и спектроскопии позволило повысить чувствительность и специфичность метода до 97,1% и 88,3% соответственно. Данный комбинированный эндоскопический метод позволил в 97% случаев точно определить границы эндобронхиального распространения опухоли (специфическая инфильтрация слизистой) и объективно оценить эффект лечения ($p=0,02$). Изучение спектральных характеристик нормальной и опухолевой ткани отчетливо показало снижение интенсивности излучения последней по всему спектру в 93% случаев, особенно в аутофлуоресцентном режиме, в зоне до 450 нм и от 470 нм ($p=0,001$). Причем на границе опухолевого роста интенсивность снижалась на 45-65%, а собственно над опухолевой тканью – на 75-85% ($p=0,04$). Наиболее информативным оказалось сравнение спектров в диапазоне длин волн от 480 до 760 нм, где помимо снижения интенсивности в целом выявлено относительное увеличение интенсивности в красном диапазоне ($p=0,04$). Максимальной информативностью обладало отношение интенсивности излучения в зеленом (500-565 нм) диапазоне к красному диапазону (620-760 нм) – показатель green-red ratio. Для нормальной ткани среднее значение этого показателя было $3,4\pm 0,9$, а на границе опухолевого роста в 97% случаев не превышало 2,0 (среднее значение $1,2\pm 0,4$) ($p=0,02$). В то же время над зонами инвазивного опухолевого роста интенсивность в красном диапазоне во всех случаях превышала интенсивность в зеленом (green red ratio не более 1,0 при среднем значении $0,7\pm 0,2$) ($p=0,001$).

Проведение только ЭТБО позволило улучшить качество жизни у больных РЛ III-IV стадий, не оказывая существенного влияния на отдаленные результаты лечения, по сравнению с нелечеными больными, имеющими опухолевую обструкцию дыхательных путей. Медиана выживаемости в обеих группах не превышала 3,5 месяцев; случаев одногодичной выживаемости не зарегистрировано. В то же время дополнение ЭТБО химиолучевым лечением при IIIA стадии

позволило добиться статистически значимого ($p < 0,001$) увеличения медианы выживаемости до 15 мес., при IIIВ – до 12 мес., а при IV – до 11 мес. Особого внимания заслуживает тот факт, что у 11 (7,2%) больных проведение ЭТБО с последующей ХЛТ дало возможность в последующем произвести трансторакальное радикальное хирургическое вмешательство (неoadъювантный режим). Операция позволила добиться увеличения медианы выживаемости у этих больных до 23,5 мес., а медианы до прогрессирования – до 22 мес. Однолетняя выживаемость в этих группах составила 81,3% и 100% соответственно.

Литературные данные свидетельствуют о том, что после ЭТБО реканализация нестабильна и требует стентирования у 30% больных. Своевременное проведение комбинированного лечения позволило нам существенно снизить число нестабильных реканализаций – они отмечены только у 5 (3,3%) пациентов. Этим больным устанавливались стенты нескольких разновидностей – сетчатые из нитинола, саморасправляющиеся (с покрытием и без), самофиксирующиеся силиконовые типа Дюмона.

Количество осложнений при проведении эндоскопических операций было невелико и существенно ниже, по сравнению с литературными данными (15-25%). У 140 больных (91,5%) ЭТБО проведены без осложнений. Лишь у 13 больных (8,5%) отмечены нелетальные осложнения. Подавляющее большинство ($N=12$) осложнений отмечено при III-IV степенях стеноза. В структуре осложнений у 6 пациентов (4,0%) отмечены интраоперационные кровотечения и нарастание дыхательной недостаточности. У 7 больных произошла перфорация стенки бронха. Минимальное количество осложнений объясняется тем, что выполнение ЭТБО в условиях ригидной бронхоскопии обеспечивает оптимальный обзор, предотвращает загрязнение дистального конца эндоскопа, облегчает инструментальные манипуляции и подведение зондов и электродов, позволяет проводить вентиляцию лёгких в оптимальных режимах. В случае возникновения кровотечений из бронхиальных и лёгочных сосудов при ЭТБО в условиях РБС имеется возможность эффективной борьбы с ними, благодаря адекватной эвакуации крови и имеющимся условиям для временной тампонады источника с последующей его коагуляцией.

При проведении после ЭТБО только химиотерапии осложнения отмечены в 78,3% случаев, при этом в 48,5% они были незначительны (I-II степени), а в 29,7% – выраженные (в 23,4% – III степени и лишь в 6,3% – IV степени). Чаще встречались тошнота/рвота (16,4%), периферическая нейропатия (3,3%), тромбоцитопения, почечные нарушения и гематурия (по 1,6%), печёночная токсичность (0,8%), астения (14,8%). Лучевые реакции и осложнения при проведении после ЭТБО только лучевой терапии зафиксированы более, чем у половины пациентов (54,1%). Однако, значимые осложнения 3-4 степени были лишь у 24,1% больных, в основном за счёт 3 степени (20,3%), значительно реже 4 степени (3,8%). Проведение сочетанной лучевой терапии позволяло добиться меньшего количества осложнений 3-4 степени по сравнению с дистанционной (13,6% против 24,7%), что объясняется возможностью подведения оптимальной очаговой дозы к опухоли, без критического повреждения окружающих органов грудной полости. При проведении только брахитерапии осложнений не отмечено. Те

или иные осложнения при проведении ХЛТ отмечены у большинства пациентов (87,5%). При этом количество значимых осложнений 3-4 степени было достаточно велико – 43,8%, в основном за счёт 3 степени – 42,2%. Чаще встречались такие осложнения III-IV степеней, как астения (34,8%), тошнота и рвота (30,3%), мукозиты (14,6%), диарея (13,5%), анемия, почечные нарушения и гематурия (4,5%). Постадийный анализ токсичности достоверных отличий в частотном распределении осложнений не выявил. Случаев миграции эндопротезов после стентирования не было.

Таким образом, литературные данные и собственный опыт позволяют обосновать необходимость, возможность и эффективность специального лечения больных со злокачественными опухолевыми поражениями центральных бронхов и/или трахеи с учётом характера и степени распространения опухолевого процесса, общесоматического и функционального статуса пациентов. Адекватное комплексное лечение этой категории больных значительно расширяет диапазон оказания им специальной помощи, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить её качество. Совместное использование эндотрахеобронхиальных операций, ДЛТ, ЭБТ и системного лечения характеризуется высокой эффективностью, превышающей результаты каждого из методов, применённых раздельно и хорошей переносимостью.

На рисунке 8 представлены примеры планов лечения при проведении эндобронхиальной брахитерапии.

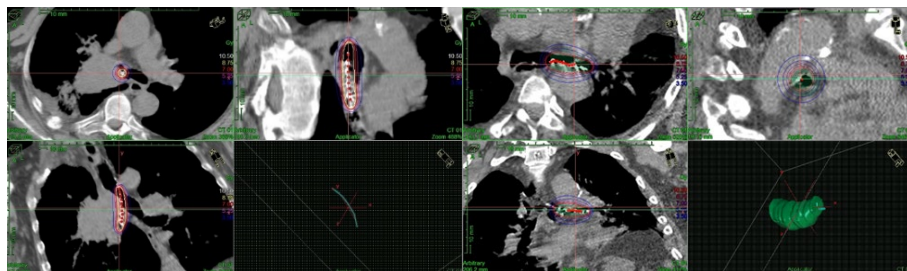


Рис. 8. Планы лечения при проведении эндобронхиальной брахитерапии [оригинальный рисунок].

Глава 11.

Токсичность, лучевые реакции, осложнения и их лечение

Характер и клинические проявления лучевых осложнений зависят от индивидуальной радиочувствительности, возраста больного, наличия сопутствующей патологии, вида излучения, фактора доза/время, объема облучения, режима фракционирования, мощности дозы.

Обычно различают 2 вида лучевых осложнений, хотя в отношении сроков их реализации существуют разночтения, наиболее распространенными критериями являются:

1. Лучевые реакции – обратимые функциональные и/или морфологические изменения, возникающие в процессе ЛТ, развивающиеся в период 2-3 месяца после окончания лечения.

2. Лучевые повреждения – необратимые морфологические изменения органов и тканей, возникающие через 3-6 месяцев после облучения, окончания лучевого лечения, требующие специального лечения.

Допустимым пределом частоты осложнений, определенным рекомендациями Минздрава РФ, считается 5%, без повреждений IV-V степени тяжести [8, 9].

В зарубежной литературе лучевые осложнения часто определяются понятием «токсичность», с несколько иными сроками реализации. Она может быть ранней (острой, до 6 недель) и поздней (после 6 недель). Ранние лучевые повреждения характерны для радиочувствительных и хорошо регенерирующих структур, обычно они быстро восстанавливаемы. При поздних поражаются более радиорезистентные ткани, с цитоллизом, нарушениями микроциркуляции, гипоксией, фиброзом и склерозом.

Для оценки ранних и поздних радиационно-индуцированных эффектов нормальных тканей используются критерии Онкологической группы по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и Национального института рака (National Cancer Institute, NCI). Система оценки поздних эффектов нормальных тканей (Late Effects Normal Tissue Task Force, LENT) была принята RTOG и EORTC в 1995 г. и основана на четырех параметрах: субъективном, объективном, лечебном и диагностическом (Subjective, Objective, Management, Analytic – SOMA). В 1997 г. NCI, RTOG и ВОЗ расширили критерии интеграцией химиотерапии, ЛТ и хирургических методов лечения. Позже неоднократно выходили пересмотренные и расширенные версии оценки ранних и поздних нежелательных эффектов облучения (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE V. 3.0-6.0; 2020). Прогноз лучевых повреждений нормальных органов и тканей строится на основании параметров доза-объем в соответствии с рекомендациями специальной группы по анализу тканевых эффектов (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic – QUANTEC) [5].

А. Острая лучевая токсичность (<6 недель):

1. Утомляемость, слабость. Могут быть связаны с сердечно-легочной дисфункцией.

2. Кашель, одышка – проводится противокашлевая фармакотерапия. Значительная выраженность одышки может определяться изначальным, базовым функциональным состоянием легких и сопутствующими заболеваниями. Такие пациенты в последующем требуют наблюдения пульмонолога и / или кардиолога.

3. Боль в грудной клетке. Может быть связана с плевритом и / или перикардитом – иногда требуется противовоспалительная фармакотерапия.

4. Пульмонит (пневмонит) – может определяться высокой дозой ($V20 > 10\%$), интенсивным курением, возрастом, предшествующим применением стероидов и индексом сопутствующей патологии. Обычно подострое начало (> 2 недели) с кашлем, одышкой и лихорадкой. При симптоматическом пульмоните используют гормонотерапию (преднизолон, дексаметазон) и антибактериальные препараты (триметоприм / сульфаметоксазол) для профилактики пневмоцистной пневмонии. При положительной динамике медленно снижают дозу стероидов для достижения длительного эффекта.

5. Эзофагит. Риск возникновения повышается при парамедиастинально расположенных опухолях и обычно купируется в течение нескольких недель адекватного лечения. При необходимости проводится местная или системная анальгетическая фармакотерапия (местные анестетики, НПВП, опиоиды), используются ингибиторы протонной помпы в зависимости от выраженности симптомов.

6. Дерматит. Риск возникновения возрастает с увеличением числа полей. При кожных реакциях легкой или умеренной степени тяжести проводится обработка увлажняющими средствами, обработка антисептиками, используются анальгетики, низкие дозы стероидов и противомикробные мази.

Б. Поздняя лучевая токсичность (> 6 недель).

1. Постоянные кашель / одышка.

2. Лучевой пульмонит и радиационно-индуцированный (постлучевой) пневмофиброз. Обычно развивается после 6 недель. Для лечения используются стероиды с постепенной отменой при улучшении состояния.

3. Бронхиальные стенозы и свищи (бронхоплевральные, бронхопищеводные).

4. Плексит (плексопатия – brachial plexopathy). Обычно возникает при расположении опухоли в верхушке лёгкого. Проявляется болевым синдромом, как при синдроме Лермита, или моторными / сенсорными патологическими проявлениями в верхних конечностях. Для исключения рецидива опухоли выполняют МРТ зоны плечевого сплетения и шейного отдела позвоночника.

5. Боль в грудной клетке и переломы ребер. Обычно встречается у пациентов с периферическими опухолевыми узлами пристеночной локализации.

6. Эзофагиты, стриктуры пищевода и трахеопищеводные свищи. Редкие осложнения, обычно наблюдаются после лучевого лечения медиастинальной лимфаденопатии при местнораспространенном раке легкого. При СТЛТ встречаются очень редко, за исключением случаев повторного облучения. Выполняется эндоскопическое и хирургическое лечение.

7. Лучевая миелопатия.

8. Радиационно-индуцированные кардиологические осложнения.
9. Лучевой перикардит.
10. Лучевые повреждения кожи.
11. Лучевые повреждения костей.
12. Легочные кровотечения и повреждения сосудов (васкулопатии). Наиболее грозное осложнение – выполняется консервативное, хирургическое, эндоскопическое и рентгенохирургическое лечение.

К наиболее распространенным осложнениями при облучении опухолей легких относят лучевые пневмониты и эзофагиты. В таблице 13 приводятся сводные данные некоторых исследований о частоте этих осложнений.

Таблица 13

Данные о частоте пневмонитов и эзофагитов в исследованиях эффективности химиолучевой терапии местнораспространенного немелкоклеточного рака легких (адаптировано из Sejpal S. et al., 2011 г. [263])

Исследование	N	Эзофагит (%)	Пневмонит (%)
Bradley J.D. et al. (2010)	53	40	23
Socinski M.A. et al. (2008)	37	16	11
Antonadou D. et al. (2003)	73	84	56
Komaki R. et al. (2004)	62	35	16
Leong S.S. et al. (2003)	60	15	НД
Senzer N. (2002)	100	21	НД
Movsas B. et al. (2005)	243	34	16,7
Wei X. et al. (2006)	215	20,5	НД
Sejpal S. et al. (2011) – протонная ЛТ	62	5	2

11.1. Особенности течения и ведения некоторых лучевых осложнений

Рассмотрим особенности течения и ведения некоторых лучевых осложнений.

11.1.1. Легочная токсичность, лучевой пневмонит и пневмофиброз

Рассмотрим проявления легочной токсичности – пневмонит и пневмофиброз.

Лучевой пневмонит (пневмонит) – острый интерстициальный отек легочной ткани, возникающий у 5-28% больных, после ЛТ по поводу НМРЛ [5].

Легочная ткань отличается относительно невысокой толерантностью к действию радиации. Уже в течение 1 часа после облучения начинаются патологические изменения в пневмоцитах (альвеолярных клетках) II типа со снижением синтеза сурфактанта. Это приводит к повышению поверхностного натяжения в альвеолах и их спадению, снижению активности альвеолярных макрофагов, мукоцилиарным нарушениям, подавлению ингибирования медиаторов воспаления. Ионизирующее излучение приводит к поражению клеток эндотелия

капилляров, их тромбозу и обтурации. Дополнительно происходит активация процесса синтеза противовоспалительных цитокинов и факторов роста фибробластов (FGFs) – хемоаттрактантов, усиливающих и пролонгирующих воспалительные реакции. Эти изменения развиваются в срок от 1 до 3 мес. (латентный период) после облучения, определяя развитие лучевого пульмонита с исходом в фиброз легких, при отсутствии адекватной репопуляции паренхиматозных клеток в течение \approx 6-24 мес. В ряде случаев постлучевой фиброз легких может развиваться без предшествующей острой фазы [5].

Скорость возникновения и тяжесть пульмонита зависят от суммарной дозы, режима фракционирования, использования дополнительного системного лечения (ХТ, ИТ, ТТ), наличия сопутствующей патологии, функционального статуса, индивидуальных особенностей. Основными симптомами лучевого пульмонита являются одышка, кашель и лихорадка, они пропорциональны степени поражения паренхимы легкого.

Предложены различные критерии оценки степени поздней легочной токсичности (таблица 14). Так, согласно критериям оценки острых лучевых повреждений легких по шкале RTOG (Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, 1994) они подразделяются на 4 степени: 0 – нет изменений; 1 – слабые симптомы сухого кашля или одышки при нагрузке; 2 – постоянный кашель, требующий наркотических противокашлевых средств, одышка при минимальной нагрузке, но не в покое; 3 – сильный кашель, не купируемый наркотическими противокашлевыми средствами, одышка в покое, рентгенологические изменения, периодическая необходимость кислородо- и гормонотерапии; 4 – выраженная дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия / вспомогательная искусственная вентиляция легких [5, 66].

Риск развития тяжелого лучевого пневмонита через 5 лет составляет 5% при дозе 45 Гр на 1/3 объема легкого, 30 Гр – на 2/3 и 17,5 Гр при облучении всего легкого. Существует прямая корреляция между общим объемом легких, получающим 20 Гр (V20) и риском пульмонита. При V20 Гр менее 8% риск лучевого пульмонита стремится к нулю, а при V20 22-31% – составляет 8%. При V30 менее 18% риск незначителен, а при \geq 18% достигает 24%. Частота пульмонитов \geq 3 степени при V5 Гр \leq 42% составляет 3%, а при превышении этого показателя достигает 38% ($p=0,001$). При проведении СТЛТ V25 Гр превышающий 4,2% является предиктором развития пульмонита 2 степени или более. Средняя доза (Dav), полученная легкими, также является значимым фактором: риск пульмонита 2 степени и более степени отсутствует при Dav=0-8 Гр, составляет 11% при 8-16 Гр, 18% при 16-24 Гр и 25% при 24-36 Гр. Чтобы снизить риск лучевого пульмонита до 20% и менее V20 Гр должен не превышать 30-35%, а Dav быть меньше 20-23 Гр [66].

Некоторые противоопухолевые препараты значительно увеличивают риск возникновения осложнений. Так применение гемцитабина увеличивает до 30% частоту пульмонитов 3 степени.

Критерии оценки поздней легочной токсичности – пульмонит
и пневмофиброз (адаптировано из С. Chargari, 2013 г. [66])

Крите- рии	Степень (Grade)				
	1	2	3	4	5
Крите- рии RTOG	Бессимптомные формы, легкие симптомы (сухой кашель), незначительные рентгенологические проявления	Умеренные симптоматические формы (сильный кашель), субфебрильная температура, неоднородные рентгенологические проявления	Тяжелые симптоматические формы, выраженные рентгенологические изменения	Тяжелая дыхательная недостаточность, постоянная кислородотерапия, вспомогательная вентиляция легких	Смерть
Шкала SOMA- LENT	Бессимптомные формы, легкие симптомы (кашель), отдельные рентгенологические проявления	Симптоматические формы, нет выраженных рентгенологических признаков «матового стекла», периодически кислородотерапия	Симптоматический или тяжелые проявления, рентгенологические признаки «матового стекла», постоянно кислородотерапия, периодическое применение кортикостероиды	Тяжелая дыхательная недостаточность, вспомогательная вентиляция легких, постоянное применение кортикостероидов	0
CTCAE (v4.03)	Бессимптомное течение, только рентгенологические изменения	Симптоматические формы, не влияющие на ADL	Симптоматические формы, влияющие на ADL, кислородотерапия	Опасные для жизни состояния, вентиляционная поддержка	Смерть
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RTOG: Radiotherapy Oncology Group; ADL – Activities of Daily Living (повседневная активность).					

При использовании в процессе лучевой терапии антрациклинов, этопозида, винорелбина, таксанов, таргетной терапии необходимо соблюдать осторожность. Гормонотерапия тамоксифеном, ингибиторами ароматазы связана с удвоением риска пневмофиброза за счет стимулирования секреции TGF β , ускоряющего хемотаксис, активацию нейтрофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов и фибробластов. Риск лучевых пульмонитов зависит и от топографии облучаемого объема, возрастая при расположении опухоли в нижних долях в связи с

большими смещениями и вынужденной коррекцией на них для адекватного дозиметрического охвата [66].

С целью профилактики возникновения пульмонитов осуществляются попытки снизить влияние свободных радикалов на нормальные ткани с использованием различных препаратов. Пока только один из них одобрен в этом качестве FDA – амифостин (amifostinum) – цитопротекторное средство, оказывающее защитное действие на клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от цитотоксического действия ДНК-связывающих противоопухолевых средств (алкилирующих препаратов, в том числе производных платины), уменьшая вероятность возникновения гемато-, нефро-, нейро- и ототоксических реакций. Более высокая активность щелочной фосфатазы в клетках нормальных тканей по сравнению с клетками опухоли приводит к оптимальному образованию активного тиолового метаболита, а также к более высокой степени захвата препарата.

При лечении лучевых пульмонитов применяются кортикостероиды (например, 40-120 мг преднизолона в день) в течение 2-4 недель с постепенным снижением до поддерживающих доз на протяжении не менее 3 месяцев после субъективного ответа. С целью профилактики тромбоза легочных капилляров используются антикоагулянты (например, гепарин по 5 тыс. ЕД 2-3 раза в сутки внутримышечно). По показаниям осуществляется антибактериальная терапия. В качестве симптоматической терапии применяют противовоспалительные препараты, ингаляции с диметилсульфоксидом (димексидом – 15-20% раствор) и сурфактантом, витаминотерапия, иммуномодуляторы, кислородотерапия, гипербарическая оксигенация [5].

Радиационно-индуцированный (постлучевой) пневмофиброз (Radiation-induced pulmonary fibrosis – RIPF) включает в себя гетерогенную группу заболеваний легких, часто являясь исходом острого лучевого пульмонита. RIPF, как правило, развивается через 6-24 мес. после ЛТ, но затем стабилизируется через ≈2 года. Одышка обычно возникает при возникновении фиброза более чем в 50% объема одного легкого. При дальнейшем прогрессировании присоединяется хроническая легочно-сердечная недостаточность. Риск развития постлучевого пневмофиброза существенно возрастает при сочетании ЛТ и системного противоопухолевого лечения, особенно при использовании таких препаратов, как блеомицин, метотрексат, митомицин, нитрозомочевина, алкилирующие агенты, препараты платины, алкалоиды барвинка, а также при гормонотерапии тамоксифеном [5].

По данным Z. Chen et al. (2019) RIPF, развивающийся у 16-28% пациентов, необратим. Клинические признаки RIPF включают усиление одышки, ухудшение функции легких и накопление интерстициальной жидкости, что в конечном итоге приводит к дыхательной недостаточности [70].

Предполагают, что RIPF является эпителиально-фибробластным заболеванием. Ионизирующее излучение повреждает легочные эпителиальные и эндотелиальные клетки и вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые привлекают макрофаги и лимфоциты к местам повреждения. Активированные миофибробласты играют центральную роль в патогенезе легочного фиброза, синтезируя и откладывая белки внеклеточного матрикса. Миофибробласты

происходят из различных клеток, в том числе 1) резидентных стромальных фибробластов, 2) фиброцитов, происходящих из костного мозга, и 3) альвеолярных эпителиальных клеток II типа, часть которых подвергается эпителиально-мезенхимальному переходу, во время которого теряют апикально-базальную полярность, свойство прикрепления к базальной мембране и межклеточные контакты. Они приобретают мезенхимальные характеристики, связанные с перестройкой цитоскелета и миграцией в интерстиций легких. В патогенезе RIPF важное значение отводится ассоциированному клеточному сигнальному пути, дисфункции и старению эпителиальных клеток, аномальному ремоделированию легких и aberrантному врожденному и адаптивному иммунитету [70].

На сегодняшний день ни один метод лечения RIPF не одобрен для рутинного клинического применения. Однако для подавления его прогрессирования может использоваться комбинированная терапия, включающая противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, бронходилататоры (альбутерол, атровент). В клинических исследованиях и на экспериментальных моделях изучаются антифиброзные средства, ингибирующие синтез коллагена (D-пеницилламин, тетраиомолебдат, пирфенидон), антиоксидантные препараты, вещества, подавляющие пролиферацию фибробластов (N-ацетилцистеин), цитокиновые препараты, ингибирующие активацию воспалительных клеток – интерферон γ (γ -IFN), ростовые факторы и их ингибиторы – фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор некроза опухоли (TNF- α), гипотензивные средства, как индукторы апоптоза эпителиальных клеток и стимуляторы продукции проколлагена фибробластами легких (ангиотензиноген), ингибиторы тирозиновых протеинкиназ. Производятся попытки проведения клеточной терапии с использованием стволовых клеток и ингибиторов RIPF (интегрин β v β 6, 2-метоксиэстрадиол).

В целом, Z. Chen et al. выделили 3 перспективных класса фармакологических препаратов, эффективность которых при RIPF продемонстрирована в предварительных исследованиях: 1) ингибиторы свободных радикалов: амифостин, супероксиддисмутаза; 2) ингибиторы протеинкиназы апоптоза: интегрин, 2-метоксиэстрадиол; 3) ингибиторы циклооксигеназ [70].

11.1.2. Бронхиальные стенозы и свищи, эзофагиты

Бронхиальные стенозы и свищи (бронхоплевральные, бронхопищеводные) могут развиваться через 2 года и более после ЛТ, необходимо ограничивать EQD2 дозу для центральных структур менее 80 Гр и обеспечивать достаточный срок наблюдения [83, 84, 85, 109].

Риск появления **болей в грудной клетке** возрастает, когда D70сс превышает 16 Гр в 4 фракциях, а D2сс превышает 43 Гр в 4 фракциях. Риск симптоматических переломов ребер после SBRT составляет <5% через 26 месяцев, если Dmax <225 Гр (BED; $\alpha/\beta=3$ Гр). При МРНМПЛ переломы грудных позвонков регистрируются у 8% пациентов после среднего срока наблюдения в 12 месяцев, а факторами риска являются V30 и средняя доза на позвоночник 20-30 Гр [83, 84, 85].

Частота транзиторного острого **радиационного эзофагита** 3-4 степени

невысока (<5%) при использовании только ЛТ или последовательной ХЛТ, но может достигать 30% при синхронной ХЛТ. Дозиметрическими факторами, предсказывающими токсичность ≥ 3 степени, включают среднюю дозу в пищеводе (MED) и V60. Обычно лучевой эзофагит купируется в течение 3-6 недель после лечения, а поздние побочные эффекты (стриктуры) встречаются менее чем у 1% пациентов. Соответственно, эффект от лечения, как правило, перевешивает риск токсичности у больных с хорошим функциональным статусом. Для тяжелой поздней пищеводной токсичности прогностической является не столько средняя, сколько максимальная доза на орган [83, 84, 85].

Риск **миелопатии** при облучении спинного мозга во всю толщину с использованием обычного фракционирования РОД=1,8-2 Гр составляет <1% при 54 Гр и <10% при 61 Гр ($\alpha/\beta=0,87$ Гр) [83, 84, 85].

11.1.3. Радиационно-индуцированные кардиологические осложнения

Радиационно-индуцированные кардиологические осложнения после облучения грудной клетки обычно возникают поздно и являются важным аспектом изучения у пациентов с раком молочной железы и лимфопролиферативными заболеваниями, учитывая хорошие отдаленные результаты и длительную выживаемость. Однако и при раке легкого они играют значительную роль.

Связанные с ЛТ сердечные осложнения могут возникнуть в течение нескольких месяцев после лечения и напрямую связаны со средними дозами на сердце: <10 Гр – 4%, 10-20 Гр – 7% и ≥ 20 Гр – 21% [83, 84, 85]. К факторам риска кардиотоксичности относятся: общая доза >30-35 Гр; доза за фракцию более 2 Гр/сут.; размер поля (облучаемый объем); переднее/заднее позиционирование; парамедиастинальная локализация опухоли; возраст; время после облучения; тип источника излучения (ЛУ, гамма-терапевтические аппараты); кардиотоксическая химиотерапия (например, антрациклины, трастузумаб); сопутствующая патология (диабет, курение); методология и технология планирования [153].

Поздние лучевые поражения сердца необратимы и характеризуются возникновением многоядерных фибробластов в строме, изменениями в интиме сосудов, фибриноидным некрозом, гиалинизацией оболочек, множественными микротромбами, атрофией миокарда. Они могут проявляться пороками клапанов сердца, ишемической болезнью с фиброзом коронарных артерий, ускорением процессов атеросклероза. В сосудистой сети сердца возникает каскад воспалительных процессов – повреждается эндотелий, базальная мембрана, стенки капилляров утолщаются в результате отложения коллагена и фиброза, наблюдается прогрессирующая гипоперфузия с тромбозом микрососудов и ишемией. Патогистологические признаки включают диффузный фиброз интерстиция миокарда и сужение просвета артерий. ЛТ воздействует на все структурные компоненты сердца, включая перикард, миокард, сердечные клапаны, коронарные артерии и капилляры, а также проводящую систему. Нарушения проводимости могут проявляться спустя годы после лечения [66, 83, 84, 85, 153].

У облученных пациентов атеросклеротические бляшки характеризуются пониженным содержанием липидного компонента. Стенозы более длинные, гладкие,

концентрические, расположенные проксимальнее. Развивается интерстициальный фиброз, диастолическая дисфункция встречается в 7 раз чаще и связана со стресс-индуцированной ишемией, худшим прогнозом и более низкой выживаемостью без осложнений. ЛТ может непосредственно повреждать сердечные клапаны и миокард, приводить к фиброзу утолщению, ретракции клапанов и поздней кальцификации. Частота клапанной дисфункции увеличивается в течение второго десятилетия после облучения, поскольку ранняя ретракция клапанов, вызывающая регургитацию, отсрочено вызывает их утолщение и кальцификацию с последующим стенозированием. Высокое давление в левых отделах сердца объясняет более частое и выраженное поражение митральных и аортальных клапанов [153].

В процессе ЛТ нередко нарушения проводящей системы, включая АВ-блокаду различной степени, синдром синусного узла, удлинённый интервал QT, наджелудочковые аритмии и желудочковую тахикардию. Блокада правой ножки пучка Гиса наблюдается чаще, чем левой, вероятно, из-за более переднего его положения. Описана дисфункция вегетативной нервной системы, приводящая к стойкой тахикардии, увеличивающей риск кардиомиопатии, потере циркадного сердечного ритма и дыхательной фазовой его вариабельности, аналогично пациентам с трансплантацией сердца, у которых денервировано сердце [153].

J.D. Bradley et al. (2015) по результатам 3 фазы РКИ RTOG 0617 показали, что подведение более высоких доз (СОД 60 против 74 Гр) связано с увеличением смертности, в том числе в связи с лучевой кардиотоксичностью [49]. В исследовании А. McWilliam et al. (2017) проведен дозиметрический анализ кардиологических осложнений у 1101 пациента при проведении ЛТ по поводу НМРЛ. Мультивариантный регрессионный анализ (Cox-regression) показал, что величина дозы, опухолевый объём, объём первичной опухоли и общий статус пациента являлись наиболее значимыми факторами, ассоциированными с выживаемостью, в то время как средняя доза на область средостения, V5 и V30 не повлияли на неё. Самые низкие показатели выживаемости зафиксированы у пациентов, получивших более 8,5 Гр на зону сердца (log-rank $p < 0.001$; HR=1,2) [201].

По данным С.К. Speirs et al. (2016; n=416; СОД 50-84,9 Гр, средняя – 66,0 Гр) при МН 14,5 месяцев медиана ОВ составила 16,8 месяцев, 1-летняя ОВ 61,4%, а 2-летняя 38,8%. При многофакторном анализе независимыми предикторами ухудшения ОВ были увеличение V50 для сердца, V5 для легких, N3 статус и отсутствие синхронной ХТ. При сравнении подгрупп V50 менее 25% и более показатели 1-летней ОВ составляли 70,2% против 46,8%, а 2-летней ОВ 45,9% против 26,7% ($p < 0,0001$). У пациентов с сердечной токсичностью ≥ 1 степени медиана V50 для сердца была значимо выше – 20,8% против 13,9% ($p < 0,0001$) [273].

Для предупреждения и своевременного лечения лучевой кардиотоксичности необходимо длительное профильное наблюдение облученных больных. Целесообразно выполнение скрининговых исследований – ЭКГ, холтеровского мониторирования, эхокардиографии, в том числе в бессимптомной когорте. ACR и NCCN рекомендуют базовую стресс-эхокардиографию в течение 10 лет с ежегодным контролем уровня глюкозы, липидного профиля, биомаркёров (натрийуретический пептид В-типа – Brain natriuretic peptide 32 – BNP,

тропонины), таллиевые/МИБИ стресс-тесты, МРТ сердца, КТ коронарных артерий.

Специфических методов лечения радиационно-индуцированной сердечной недостаточности не существует, консервативная терапия осуществляется в соответствии с рекомендациями АСС/АНА (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и альдостерона, бета-блокады, статины). У некоторых пациентов могут быть использованы хирургические методы – открытые и малоинвазивные вмешательства: постоянные кардиостимуляторы, кардиовертеры-дефибрилляторы, стентирование, аортокоронарное шунтирование, операции на клапанах сердца, трансплантация сердца [153].

Лучевой перикардит (1-29% в зависимости от режима облучения и доз) обычно возникает в острой экссудативной форме, в ряде случаев переходя в слипчивый, а при неблагоприятном течении в констриктивный. В начальной стадии это осложнение проявляется минимально, но иногда, при быстром накоплении выпота в полости перикарда, может привести к тампонаде сердца. Лечение лучевых перикардитов включает применение глюкокортикоидов, сердечных гликозидов, диуретиков, по показаниям пункции перикарда, наложение искусственного пневмоперикарда, перикардэктомию [8].

Лучевые повреждения кожи обычно ограничены эритемой и сухим эпидермитом и, как правило, связаны с неудачами и погрешностями при планировании, находясь в зависимости от индивидуальной чувствительности и особенностей нервного аппарата кожи и сосудов. Поздние лучевые повреждения кожи подразделяют на четыре степени: 1) гиперпигментация, атрофический или гипертрофический дерматит с телеангиэктазиями; 2) лучевой фиброз кожи (индуративный отек); 3) лучевые язвы; 4) злокачественные новообразования (рак и саркома) кожи. Лечение малоэффективно и включает использование препаратов, влияющих на реологические свойства крови и микроциркуляцию, противовоспалительные и нейротрофические процессы, а также средства, улучшающие проводимость нервного импульса, антиоксиданты, витамины, мочегонные, антибиотики, терапевтические лазеры. К таким препаратам относятся диметилсульфоксид, гиалуронидаза, супероксиддисмутаза, гепарин, протеолитические ферменты. В ряде случаев применяют хирургическое лечение [8].

В патогенезе развития **лучевых плексопатий** сочетаются как быстрое первичное поражение клеток Шванна с последующей демиелинизацией нервных волокон и нарушением проведения импульса, так и более позднее, вторичное, обусловленное ангиомезенхиматозными причинами. Пока максимальная доза облучения плечевого сплетения 2 см³ остается ниже 76 Гр, риск лучевой плексопатии низок [83, 84, 85]. Обычно клиническое течение характеризуется наличием латентного периода (1-3 года), после которого развиваются прогрессирующее снижение чувствительности, мышечная слабость, мигрирующие, преимущественно ночные боли. Лучевые плексопатии могут приводить к потере функции конечности и инвалидизации, нередко сочетаясь с фиброзом кожи и подкожной клетчатки (в 95% случаев) и лимфостазом конечности (70%). Терапия этого осложнения малоэффективна и сводится к коррекции болевого синдрома, чувствительных и двигательных нарушений с включением в комплекс лечебных

мероприятий массажа, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, лазеропунктуры, электростимуляции. После возникновения дегенерации нервного волокна ожидать положительной динамики не приходится [8].

Лучевые повреждения костей развиваются при СОД более 35 Гр, в основном за счет нарушения микроциркуляции с появлением зон остеонекроза, приводя тяжелым осложнениям – патологическим переломам, вывихам, лучевым остеомиелитам. Латентный период редко бывает менее 1 года, обычно составляя от 2 до 5 лет, иногда достигая 20 лет и более. Могут развиваться индуцированные облучением саркомы. Лечение направлено на улучшение кровоснабжения и репаративных процессов в костной ткани (рутозид, пентоксифиллин, актовегин, анаболические стероиды, белковые соединения, гормональные препараты, тиреокальцитонин, препараты кальция, по показаниям антибактериальные средства). В ряде случаев проводится местное и хирургическое лечение [8].

11.1.4. Легочные кровотечения

Легочные кровотечения (гемоптоэ, кровохарканье) – наиболее грозное осложнение ЛТ при НМРЛ, чаще возникающее при центральном раке легких, с поражением крупных бронхов (главных, долевого, сегментарных) и трахеи, а также при централизации периферических опухолей и инвазии в магистральные сосуды метастатических внутригрудных лимфоузлов.

Гемоптоэ встречается на разных этапах заболевания у 20% больных раком легкого, у 7-10% оно становится первым симптомом. У 3-5% пациентов развиваются массивные легочные кровотечения с летальностью 55-98%.

Легкие состоят из воздухопроводящей (дыхательные пути) и респираторной зон (альвеолы). Дыхательные пути, начиная от трахеи и до альвеол, делятся по типу дихотомии и образуют 23 генерации. В воздухопроводящей или кондуктивной зонах легких (16 генераций) осуществляется подача, обогрев, увлажнение и очищение вдыхаемого воздуха, но отсутствует газообмен между воздухом и кровью. Этот отдел воздухоносных путей называется анатомическим мертвым пространством, объем которого составляет в среднем 175 мл (100-200 мл; ≈ 2 мл на 1 кг массы тела; $\approx 26\%$ дыхательного объема). Далее три генерации бронхиол (17-19) составляют переходную зону. Последние четыре генерации (20-23) образуют альвеолярными ходами, которые переходят в слепые мешочки с альвеолами, составляя единую альвеолярную респираторную зону, где происходит газообмен. Кроме анатомического, в легких выделяют физиологическое мертвое пространство – это объем воздуха, содержащийся в вентилируемых, но не перфузируемых кровью альвеолах. В норме его объем составляет 10-15 мл. Основной причиной смерти при легочном кровотечении является не кровопотеря, а асфиксия, когда мертвое анатомическое пространство стремительно заполняется жидкой кровью, мокротой и сгустками, обтурирующими просвет и блокирующими воздухообмен.

Легкое – орган с двойной системой кровоснабжения, поэтому источником кровотечения могут быть сосуды как малого, так и большого круга кровообращения. В системе легочного кровообращения существуют артериовенозные анастомозы – между бронхиальной системой и сосудами малого круга, которые в норме

не функционируют, а вступают в действие только в результате повышения давления в малом круге кровообращения, что предохраняет правый желудочек от перегрузки. Источником гемоптоэ чаще всего служат бронхиальные артерии (90-95%), при этом откашливаемая кровь алая и пенистая; выделение темной крови свидетельствует о кровотечении из ветвей легочной артерии. Бронхиальные артерии имеют большую вариабельность анатомии. Наиболее часто они отходят от нисходящей аорты, на границе между пятым и шестым грудными позвонками, в проекции устья левого главного бронха. Встречается aberrантное отхождение бронхиальных артерий от подключичных, межреберных, брахиоцефальных, нижних диафрагмальных артерий и даже ветвей абдоминального отдела аорты (до 30%). В норме калибр проксимального отдела бронхиальных артерий составляет 0,5-1,5 мм. Артерии считаются дилатированными, если диаметр превышает 2 мм.

Важное значение имеют дополнительные факторы патогенеза, определяемые сопутствующей патологией, как правило, имеющейся у пациентов с раком легкого (хронические легочные и сердечно-сосудистые заболевания, туберкулез):

1) Морфологические (сосудистые): при хроническом воспалении и пневмофиброзе формируются тонкостенные сосудистые сплетения, не содержащие эластических волокон в стенках, которые легко разрываются при повышении артериального давления и резких перепадах внутригрудного давления (кашель).

2) Гемодинамические – определяются повышенным давлением в малом круге кровообращения и подъемом артериального давления, которые увеличивают риск разрыва измененных стенок сосудов.

3) Коагулопатические – связаны с нарушением свертывающей системы крови и проявляются первоначальной гиперкоагуляцией с последующим длительным повышением активности фибринолитических факторов, препятствующих полноценному тромбообразованию при дефекте сосуда.

При новообразованиях и хронических воспалительных заболеваниях легких наблюдается сужение (иногда сдавление) ветвей легочной артерии с тромбированием в дистальных отделах. Снижение вентиляции и перфузии любого участка легкого приводит к активизации в нем бронхиального кровотока с расширением существующих артерий и образованием патологических шунтирующих анастомозов между бронхиальными и легочными артериями на уровне артерий и артериол. Стенки расширенных бронхиальных артерий, бронхолегочных анастомозов и реканализированных легочных артерий отличаются хрупкостью, а давление в них повышается до 120-150 мм рт. ст. При бронхоэктатической болезни происходят деструктивные изменения поверхностных клеток лимфоидной ткани слизистой оболочки бронхов. Гранулирующий бронхит с избыточным развитием капилляров приводит к разрушению опорных элементов стенок бронхов и их расширению, нередко с исходом в стеноз. На фоне хронического воспаления происходит адаптационная перестройка сосудистой сети с гипертрофией, иногда склерозом мышечных элементов стенок, расширенных и извитых бронхиальных артерий, которые, начиная с субсегментарных бронхов, располагаются в подслизистом слое. При формировании обтурационной пневмонии возникают стойкие нарушения вентиляции и кровообращения, нарушения оттока лимфы и крови по бронхиальным венам, в которых возникают флебиты и недостаточность

клапанного аппарата. Декомпенсация оттока усугубляется нагноительными процессами и приводит к вторичной активизации инфекции с формированием порочного круга. Формирование участков распада, абсцессов и аррозия стенок сосудов может приводить к легочному кровотечению.

Нередко у пациентов с НМРЛ имеется сопутствующий туберкулез легких, который сам по себе может осложняться легочным кровотечением у 40% больных (до 15% – фатальным). Иногда имеется непосредственное распространение туберкулезного процесса на стенки сосудов.

Классификация легочных кровотечений обычно основана на скорости и объеме кровопотери. По В.И. Стручкову (1987): 1-я степень отражает объем кровопотери за сутки от 50 до 200 мл; 2-я – до 500 мл кровопотери за час; 3-я степень – более 500 мл в течение одного эпизода. В.А. Шестовицкий (1997) предложил разделять гемоптоз на 3 степени: I (А – 50 мл/сут, Б – 50-200 мл/сут, В – 200-500 мл/сут); II (А – 30-200 мл/ч, В – 200-500 мл/ч); III (А – 100 мл одномоментно, В – более 100 мл и/или обструкция трахеобронхиального дерева, асфиксия). К массивным относят 2 и 3 степени кровохарканья. 75-80% легочных кровотечений относятся к I степени тяжести, когда темп потери крови не превышает 5-10 мл/ч. Массивные гемоптоз с потерей крови свыше 600 мл в день, а также их разновидность – молниеносные, приводящие к гибели пациента в считанные минуты, составляют до 5% всех случаев.

Методы лечения легочных кровотечений разнообразны, прежде всего зависят от их интенсивности и включают:

- ✓ Проведение медикаментозной терапии (ε-аминокапроновая кислота, этамзилат, викасол, коррекция факторов свертывания).

- ✓ Возвышенное положение тела, положение пациента на больном боку.

- ✓ Оксигенотерапия.

- ✓ Управляемая артериальная гипотензия, эффективная при кровотечениях из сосудов большого круга кровообращения – из бронхиальных артерий. Снижение систолического артериального давления до 85-90 мм рт. ст. создает благоприятные условия для тромбоза и остановки кровотечения. При кровотечениях из легочной артерии давление в ней снижают внутривенным введением эуфиллина (5-10 мл 2,4% раствора разводят в 10-20 мл 40% раствора глюкозы и внутривенно вводят в течение 4-6 минут).

- ✓ В условиях отделения интенсивной терапии управляемая гипотензия может достигаться в результате либо применения препаратов с вазодилатирующим или отрицательным инотропным действием (например, методика ганглионарного блока, на основе пентамина), либо при использовании вазо- и кардиодепримирующих свойств самих анестетиков (гипотензивная анестезия). Второй путь многие считают предпочтительным, для его реализации может использоваться препарат пропофол (2,6-бис-/1-метилэтил/фенол), вводимый в виде постоянной инфузии в сочетании с сильнодействующими опиоидами. Использование пропофола сопровождается снижением систолического, диастолического и среднего артериального давления. Эпизоды гипотензии непродолжительны в силу короткого периода элиминации, характеризуются депримирующим влиянием одновременно на несколько звеньев гемодинамики: 1) общее периферическое сопротивление; 2) преднагрузку

левого желудочка; 3) сократимость миокарда.

✓ До 90% летальных исходов при легочных кровотечениях связаны с гипертензией в малом круге кровообращения. Наибольшей эффективностью обладают ганглиоблокаторы, механизм действия которых – депрессорное влияние на кровообращение в целом, выражающееся в торможении передачи вазоконстрикторной импульсации из сосудистого центра, снижении секреции катехоламинов и прямом влиянии некоторых ганглиоблокаторов на сосудистую стенку. Для управляемой гипотензии используют ряд препаратов, оказывающих прямое сосудорасширяющее действие, в том числе венозные вазодилататоры (гидралазин, изофлюран, нитропруссид натрия, нитроглицерин, аденозин и аденозинтрифосфат), бета-адреноблокаторы (пиндолол, целипролол, небиволол).

✓ Инфузионно-трансфузионная терапия. Кислородную емкость крови обеспечивают поддержанием уровня гемоглобина не ниже 90 г/л. При кровопотере до 20% объема циркулирующей крови гемотрансфузия не требуется, и кровезамещение проводят коллоидными и кристаллоидными растворами в соотношении 1:2.

✓ Интубация (контралатерального) легкого и ИВЛ.

✓ Эндоскопические методы – санация, коагуляция, окклюзия, бронхоблокация, тампонада (поролоновой губкой или баллонным катетером типа Фогарти).

✓ Селективная ангиография с эмболизацией источника кровотечения, интервенционно-рентгенологические методики (эмболизация бронхиальных артерий, окклюзия межреберных и сегментарных артерий) позволяют добиться гемостаза без рецидива кровотечения в 70-98% случаев. После катетеризации бедренной артерии по проводнику под контролем рентгеноскопии катетер поднимают до уровня нисходящего отдела грудной аорты. Тщательно обследуют все стенки аорты от уровня Th3 до Th10 для поиска устьев бронхиальных и межреберных артерий. В качестве эмболизирующего материала используют металлические спирали, желатиновую губку, поливинилалкоголь (PVA) и клеевые субстанции. PVA с размером частиц 350-500 мкм является рекомендованным, наиболее часто применяемым в мире эмболизатом, так как не проникает через небольшие бронхолегочные анастомозы, размер которых составляет около 325 мкм.

✓ Хирургическое лечение. По статистике только 15-30% больных операбельны на момент развития легочного кровотечения, а 70-85% операций носят симптоматический и паллиативный характер.

11.2. Лучевая терапия при срединных (парамедиастинальных) опухолях

В англоязычной литературе, посвященной различным вопросам ЛТ в торакальной онкологии, часто встречается формулировка «centrally lung tumors – центральный рак лёгкого», подразумевающая близкое расположение узлового новообразование к корню легкого и органам средостения. Однако подобная трактовка не соответствует существующей общепринятой клинико-анатомической классификации, в которой под центральным РЛ подразумевается опухоль, исходящая из крупных бронхов (главных, промежуточных, долевых,

сегментарных и субсегментарных) и доступная визуальному обзору при бронхоскопии. В отличие от них, периферический РЛ локализуется в дистальных отделах паренхимы легкого, но при этом может располагаться как вдали от средостения, так и быть интимно связанным с ним, независимо от первичных размеров (критерия «Т»). Соответственно, чтобы не порождать двусмысленную интерпретацию этих определений, вероятно, более целесообразно использовать для близко расположенных к корню легкого, трахее и органам средостения опухолей термин «парамедиастинальные» или «срединные» [286].

Опухоли легкого, расположенные парамедиастинально, можно разделить на две категории: 1) «умеренно срединные», когда целевой объем планирования (PTV) находится за пределами 2 см от проксимального бронхиального дерева (трахеи и главных бронхов), и 2) «ультрасрединные», когда PTV накладывается на трахею и главные бронхи. При срединных опухолях, согласно рекомендациям ASCO, целесообразно дополнительно использовать инвазивную диагностику в условиях EBUS, или медиастиноскопию для N-стадирования, поскольку у этой группы больных чаще встречаются метастазы во внутригрудных лимфатических узлах. В многоцентровом исследовании STAGE было выполнено EBUS N-стадирование при срединно расположенных опухолях, показавшее, что у 11% пациентов, у которых изначально была установлена стадия N0, в итоге выявлены метастазы. В тесной связи с этой проблемой находятся возможность, эффективность и безопасность проведения ЛТ пациентам с метастатическим поражением лимфоузлов корня лёгкого и средостения [286]. Для безопасного облучения срединных опухолевых поражений требуется тщательное планирование и строгое соблюдение ограничений на органы риска.

11.3. Лучевая терапия при интерстициальных заболеваниях лёгких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), также известные как диффузные паренхиматозные заболевания легких (diffuse parenchymal lung disease) – гетерогенная группа хронических неопухолевых заболеваний, характеризующихся диффузными воспалительными и/или фиброзными изменениями и проявляющихся рестриктивными нарушениями бронхиальной проводимости, одышкой, легочной недостаточностью и снижением газообмена. При ИЗЛ развивается воспаление и нарушение структуры альвеолярных стенок, эндотелия лёгочных капилляров, перивазальных и перилимфатических тканей. К таким заболеваниям относятся повреждения легочной паренхимы экзогенными химическими веществами (силикоз, асбестоз, бериллиоз), аллергический альвеолит, системные заболевания соединительной ткани, саркоидоз, идиопатические альвеолиты, легочные васкулиты и пр. Отдельно выделяют фиброзные подтипы ИЗЛ, включающие идиопатический легочный фиброз, ассоциированный с заболеваниями соединительной ткани, идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию, гиперчувствительный пневмонит и неклассифицируемые варианты. ИЗЛ являются одним из общепризнанных противопоказаний к проведению ЛТ, в том числе стереотаксической, причем хирургическое лечение у этой группы больных нередко также невозможно в связи с низкими дыхательными резервами. Недавно проведенный метаанализ показал, что проведение СТЛТ у таких больных сопряжено с 25% риском лучевого

пневмонита 3 степени или выше и 15% риском смерти, связанной с лечением. Наиболее высок риск осложнений в подгруппе пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: летальность после СТЛГ составляет 33% против 14% при других ИЗЛ ($p=0,092$) [83, 84, 85, 219, 220]. В связи с необходимостью определить возможность, эффективность и безопасность использования стереотаксического облучения у этой сложной категории больных в настоящее время проводится многоцентровое исследование – The Assessment of Precision Irradiation in Early Non-Small Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease – ASPIRE-ILD – оценка прецизионного облучения при раннем немелкоклеточном раке легких и интерстициальных заболеваниях легких. В дизайне исследования при проведении СТЛГ достигается СОД=50 Гр в 5 фракциях ($BED=100$ Гр₁₀=217 Гр₃), подводимых через день. При высоком риске осложнений доза может быть деэскалирована до СОД=50 Гр в 10 фракциях ($BED=75$ Гр₁₀=133 Гр₃), или 45 Гр в 15 фракциях ($BED=58,5$ Гр₁₀=90 Гр₃). Результаты ASPIRE-ILD ожидаются, учитывая рост заболеваемости как РЛ, так и ИЗЛ, что ставит онкологов перед необходимостью оказания полноценной специализированной помощи таким пациентам [153, 219, 220].

Очевидно, что современные подходы к планированию и реализации облучения, использование новых, высокотехнологичных методов конформной и стереотаксической ЛТ позволит снизить частоту радиационно-индуцированных осложнений. Стратегия тщательной предлучевой подготовки, полноценной оценки исходного статуса, длительного пульмонологического, кардиологического и неврологического мониторинга наблюдения, отказа от курения и сердечно-легочной реабилитации должна быть обязательной для онкологических больных [153].

11.4. Индивидуальный подход при выборе алгоритмов лучевой терапии при МРНМРЛ

Индивидуальный подход при выборе алгоритмов лучевой терапии при МРНМРЛ является условием, обеспечивающим безопасность и эффективность лечения, позволяющим предотвратить или уменьшить риск возможных осложнений.

Потенциальными препятствиями к проведению ЛТ являются:

- Инвазия в магистральные сосуды и смежные органы средостения, сопряженная с риском серьезных осложнений (фатальные кровотечения из лёгочных и бронхиальных сосудов, трахео-, бронхопульмональные и бронхоплевральные свищи, эмпиема).
- Дыхательная недостаточность с нарушением проходимости и компрессией центральных дыхательных путей и без них.
- Экссудативные плевриты.
- Распад опухоли (с клинической манифестацией и без).
- Гемоптоз.
- Обтурационная пневмония, ателектаз (с клинической манифестацией и без).
- Сдавление средостения (в т.ч. синдром сдавления верхней полой вены, дисфагия).
- Смещение средостения (плеврит с компрессией легкого, ателектаз).

В то же время существуют эффективные методы устранения и предотвращения этих осложнений, своевременное использование которых позволяет реализовать планируемое лечение (таблица 15):

- Индукционная химиотерапия.
- Реканализация дыхательных путей.
- Эвакуация плеврального содержимого – плевральные пункции и дренирование.
- Плевродез (химический, физический, лекарственный, ФДТ).
- Стентирование трахеи, бронхов и пищевода.
- Внутрипросветная брахитерапия.
- Гипофракционированное облучение первичной опухоли и конгломератов лимфатических узлов.
-

Таблица 15

Осложнения и препятствия к проведению лучевой терапии
и методы их устранения [оригинальная таблица]

Осложнение		Метод устранения
1	Инвазия в магистральные сосуды и смежные структуры средостения.	Индукционная химиотерапия.
2	Распад опухоли	
3	Сдавление средостения первичной опухолью и конгломератами лимфатических узлов (синдром сдавления верхней полой вены, сдавление пищевода).	Индукционная химиотерапия, гормонотерапия.
4	Нарушение проходимости центральных дыхательных путей – компрессионные и обтурационные стенозы с дыхательной недостаточностью	Реканализация, стентирование, бужирование дыхательных путей. Внутрипросветная брахитерапия.
5	Кровохарканье (гемоптоэ).	
6	Обтурационные пневмонии, ателектазы с клинической манифестацией, сдавлением/ дислокацией легких и средостения и без них.	
7	Экссудативные плевриты со сдавлением/ дислокацией паренхимы легких и средостения.	Эвакуация плеврального содержимого – пункции и дренирование. Плевродез (химический, физический, лекарственный, фотодинамический).
8	Моно- и полиорганная недостаточность, связанная с сопутствующей патологией.	Адекватное лечение у профильных специалистов (пульмонологов, кардиологов, нефрологов, гастроэнтерологов и пр.).
9	Срединные (парамедиастинальные) опухолевые поражения.	Требуется тщательное планирование и строгое соблюдение ограничений на органы риска.
10	Интерстициальные заболевания легких (особенно идиопатический легочный фиброз)	Тактика не определена. Требуются дальнейшие исследования. Следует избегать использования лучевой

		терапии, особенно высокодозной в рутинной практике.
11	Некоторые противоопухолевые препараты значительно увеличивают риск возникновения осложнений.	При одновременном проведении ЛТ и использовании гемцитабина, антрациклинов, этопозида, винорелбина, таксанов, таргетной терапии, тамоксифена, ингибиторов ароматазы необходимо соблюдать осторожность.
12	Ожидаемое время жизни менее 2 месяцев.	Этот фактор трудно адекватно оценить и достоверно предсказывать. Проведенное своевременное лечение может изменить предполагаемую продолжительность жизни.
13	Кахексия	Аналогично предыдущему ограничению может быть скорректирована
14	Психические заболевания с неадекватным поведением.	Требуют совместного ведения с психиатром и неврологом. В ряде случаев могут быть использованы медикаментозная седация и наркоз.

Рекомендации по наблюдению за больными после проведения лучевой терапии по поводу рака легкого

1. КТ или ПЭТ-КТ:

- каждые 3-4 месяца в течение 3 лет;
- каждые 6 месяцев последующие 2 года;
- затем каждые 12 месяцев постоянно.

2. Использование для оценки эффекта ЛТ стандартных критериев RECIST недостаточно эффективно в связи с полиморфизмом развивающихся рентгенографических признаков после лечения – картина «матового стекла» (GGO – Ground-glass opacification / opacity), уплотнение, рубцевание и / или фиброз.

3. Как правило, рентгенологические изменения включают ранний воспалительный ответ (≤ 3 месяцев), снижение активности накопления (SUV) 18-FDG при ПЭТ-КТ и в заключение – фиброз (от 6 месяцев – до нескольких лет) в зоне проведения СТЛТ.

4. Увеличение в динамике при МСКТ размеров и плотности облученной опухоли в раннем периоде после лечения (<12 месяцев), или появление новых очагов в более поздние сроки (>12 месяцев) следует рассматривать как подозрение на рецидив, что требует уменьшения интервалов между КТ, применения ПЭТ-КТ, решения вопроса о целесообразности выполнения биопсии и хирургического или повторного радиотерапевтического лечения.

5. Диагностическая ценность методов молекулярной визуализации и определения циркулирующих опухолевых маркеров окончательно не определена и изучается.

Заключение

Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. 80% всех случаев составляет мелкоклеточный рак лёгкого.

5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за последние полвека не превышает 15-20%. Эффективность лечения находится в прямой зависимости от распространённости опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий. Так, если для I стадии 5-летняя выживаемость может достигать 70-80%, то для IV не превышает 5%. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остаётся не решённой проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея симптоматические местнораспространённые, либо генерализованные формы опухоли.

Риск возникновения РЛ ассоциирован с курением, возрастом, а также неблагоприятными профессиональными и экологическими факторами.

Радикальное хирургическое вмешательство остаётся основным методом лечения НМРЛ I-II стадий, а 5-летняя выживаемость после лобэктомии (стандарт лечения) достигает 60-70%.

Сложность интерпретации результатов лечения, в том числе для адекватного проведения химиотерапии / лучевой терапии/ химиолучевой терапии / иммунотерапии в адьювантном, неоадьювантном (индукционном), либо самостоятельном вариантах во многом обусловлена гетерогенностью группы больных с МРНМРЛ.

Лучевая терапия – неотъемлемая и важнейшая составляющая в лечении рака легкого на разных этапах развития опухоли. Её использование начато уже в следующем году после открытия X-лучей в 1895 году В.К. Рентгеном. Её эволюция прошла путь от простого двухмерного облучения к использованию новых технологий модулированной по интенсивности (IMRT), объемно модулированной (VMAT), контролируемой по изображениям (IGRT), высокодозной стереотаксической радиотерапии и радиохирургии, а также протонного облучения.

ЛТ следует применять при первичном лечении у 45-70% больных РЛ и у 65-75% в течение всего заболевания.

Основные понятия и постулаты радиобиологии описывают четыре модели 1) линейно-квадратичная (и ее модификации); 2) сосудистая; 3) радиоиммунобиологическая и 4) модель немишенных эффектов. Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение.

Особенностью действия ионизирующих излучений на живые объекты является беспрецедентное несоответствие малой величины энергии, поглощенной биологическим объектом, и высокой степенью выраженности биологического эффекта (радиобиологический парадокс). Радиобиологические эффекты зависят от вида, режима и интенсивности облучения, а чувствительность клеток к радиации прямо пропорциональна их репродуктивной активности и обратно

пропорциональна степени дифференцировки. При реализации ответа на ионизирующее излучение происходит взаимодействие нескольких механизмов: прямого повреждения генетического аппарата, сосудистого эндотелиального апоптоза, иммунной гибели клеток и развитие немишеннных эффектов. Вклад в совокупный биологический ответ каждого из этих механизмов меняется в зависимости от режима облучения, и прежде всего от дозы за фракцию. При высокодозном облучении и значительных дозах за фракцию ведущее значение приобретает не прямая (сосудистая, иммунная и немишеннная) гибель опухолевых клеток. Немишеннные радиобиологические эффекты, развивающиеся в клетках и тканях, которые не подвергались непосредственному воздействию ионизирующего излучения являются недостаточно изученными и мало предсказуемыми. Немишеннный абскопальный эффект и его частное проявление – «эффект свидетеля» – характеризуются передачей радиационных сигналов (прежде всего апоптоза) от облученных клеток необлученным, по крайней мере двумя механизмами: межклеточными контактами и секрецией медиаторов в результате усиления иммунного ответа в ответ на увеличение экспрессии антигенов опухоли. Немишеннные эффекты могут оказывать как положительное (радиопротекторное), так и, чаще, отрицательное (радиосенсибилизирующее) влияние. Невысокая частота абскопальных эффектов отчасти связана с супрессивным воздействием опухолевого микроокружения. Понимание механизмов реализации радиобиологических феноменов позволяет активно исследовать и внедрять различные сочетания облучения с иммунотерапией и химиотерапией для достижения синергетического эффекта.

В настоящее время как мировые стандарты, так и существующие в РФ рекомендации основными методами лечения МР НМРЛ определяют консервативные (химиолучевые).

Общепринятой при ЛТ МРНМРЛ является СОД 60-70Гр/ РОД=1,8-2,0 Гр /30-35 фракций в течение 5-6 недель. Тем не менее, нельзя считать эту тему закрытой и совершенствование методологии, алгоритмов планирования, технологий подведения дозы может повлиять на изменение концепции дозирования. Есть данные РКИ и метаанализов о большей эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ (например, 10 Гр/1Ф; 16-17 Гр/ 2Ф/ РОД=8-8,5 Гр; 36 Гр/ 12Ф/ РОД=3 Гр; 66 Гр/ 24Ф/ РОД=2,75 Гр; 60 Гр/ 25Ф/ РОД=2,4 Гр; 55 Гр/ 20Ф/ РОД=2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15Ф/ РОД=3,5 Гр), которые следует тщательно планировать, соблюдая ограничения на органы риска, в частности на спинной мозг. Области активных исследований остаются интенсификация дозы за фракцию, адаптивная ЛТ с коррекцией лучевых планов в ходе лечения, исходя из изменений расположения, размеров и конфигурации мишени, использование стереотаксического облучения первичной опухоли (boost) после окончания ХЛТ.

Однозначного мнения о целесообразности проведения, эффективности и безопасности гипофракционированного облучения при МРНМРЛ пока не сформировано. В основном его используют при паллиативной ЛТ у пациентов, которым не показано проведение синхронной ХЛТ в обычном режиме. Гипофракционированная ЛТ экономит ресурсы, снижает затраты на лечение, оптимизирует логистику. По данным большинства исследований она улучшает, либо не снижает выживаемость, не увеличивая токсичность, снижая риск лимфопении

и подавление иммунной системы. Соответственно, метод перспективен при сочетании ЛТ с иммунотерапией. Гипофракционирование является методом выбора при инфекционных пандемиях для ускорения сроков лечения. Новые технологии (MR-LINAC, протонная и адаптивная ЛТ) позволяют надеяться на более широкое использование этого режима и повышение его эффективности. В то же время основные авторитетные организации – NCCN, NICE, AIRO, консенсусная конференция ESMO, руководящие принципы AIOM, рекомендации ASCO и ASTRO пока не рассматривают гипофракционированную ЛТ качестве альтернативного классическому фракционированию варианта лечения. Утверждается, что имеющиеся данные недостаточно убедительны для окончательных выводов. Разумным будет согласиться с мнением, высказанным на 2 согласительной конференции ESMO по раку легкого о том, что опыт мультидисциплинарной команды в лечебном центре, вероятно, имеет большее значение для общего результата лечения пациента, чем конкретное соблюдение протокола.

Персонализация лечения больных с учетом всей совокупности особенностей опухоли и состояния пациента является одним из самых обсуждаемых и перспективных направлений в онкологии. В полной мере это относится к индивидуализации проведения ЛТ – прежде всего изотоксического и адаптивного облучения с оптимизацией (как правило повышением) дозы на опухоль. Эскалация (интенсификация) дозы может осуществляться всеми известными способами фракционирования: 1) обычным (традиционным); 2) гипофракционированием 3) гиперфракционированием и 4) динамическим фракционированием. Возможное и не всегда предсказуемое, в связи с недостаточной изученностью, повышение токсичности при применении нетрадиционных режимов требует осторожности, особенно при центральных опухолях и их связи с сосудами. Одним из вариантов интенсификации дозы может быть использование данных функциональной визуализации (ПЭТ-КТ, ОФЭКТ-КТ) для дополнительного облучения определенных зон повышенной метаболической активности (ПЭТ-boost). Логичной предполагается возможность использования ПЭТ-КТ для разграничения опухолевой ткани от зон ателектаза, однако рандомизированных клинических исследований в этом отношении не было. Классическим примером индивидуализированного облучения с интенсификацией является изотоксическая ЛТ, заключающаяся в обеспечении максимально возможного значения BED для мишени, до достижения заданных ограничений на нормальные ткани и органы риска.

Дислокация средостения, разрешение/ возникновение ателектазов и обтурационной пневмонии, восстановление/ ухудшение вентиляции легких, исчезновение/ появление плевритов и, наконец, уменьшение, или увеличение размера, объема и формы первичной опухоли и/или регионарных метастазов оказывают существенное влияние на точность проведения ЛТ, гомогенность распределения дозы, лучевую нагрузку на мишень и органы риска, и в конечном итоге на эффективность лечения и степень выраженности лучевых осложнений и реакций. Эти динамические перемены объединяют термином «внутригрудные анатомические изменения – intrathoracic anatomical changes – ITAC), они могут возникать у 70% облучаемых больных с МРНМРЛ.

Адаптивная лучевая терапия подразумевает коррекцию плана лечения, как

правило в сторону уменьшения, в ходе ЛТ с учетом изменения размеров, объема и формы (контура) первичной опухоли – GTVp и регионарных метастазов – GTVn. В рекомендациях ESMO рекомендуется ежедневная КЛКТ и оценка возможных внутригрудных анатомических изменений со своевременным перепланированием, учитывающим динамику геометрии мишени. В ходе реализации адаптивной ЛТ при перепланировании (replanning) возможно использование 2 подходов: 1) автономное (offline) адаптивное изменение планов лечения на основе актуальных изменившихся изображений и 2) ежедневная онлайн коррекция. Главными вопросами при определении показаний к применению этого подхода остаются: кому, когда и как? Основными кандидатами являются пациенты с большим изначальным объемом опухолей с высокой радиочувствительностью и ранним ответом. В этом отношении важное значение имеет определение роли предиктивных факторов. В ходе традиционно фракционированной синхронной ХЛТ наиболее значительное изменение объема опухоли происходит при достижении СОД 30-50 Гр после 15-25 фракций. Осуществляются активные попытки создать эффективную модель мониторинга и скрининга пациентов в процессе ЛТ с отбором нуждающихся в коррекции плана. Последние исследования адаптивной ЛТ сосредоточены преимущественно на анализе информативности различных вариантов визуализации – КЛКТ, интервальные КТ, МРТ и ПЭТ-КТ, каждый из которых имеет недостатки и преимущества, связанные с качеством изображений, дополнительным временем, возрастанием стоимости и лучевой нагрузкой на пациентов и персонал.

Публикаций в отношении эффективности адаптивной лучевой терапии немного, но они вызывают живой интерес и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего изучения этого подхода. Можно констатировать, что адаптивная ЛТ является одним из наиболее многообещающих подходов к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения НМРЛ. Однако пока до конца не определены критерии клинически значимого уменьшения опухоли, а значит и не решена проблема своевременности принятия решения о коррекции плана. Существует риск, что уменьшение целевых объемов при регрессе опухоли может привести к недостаточному облучению зон микроскопического распространения и повысить риск местного и регионарного рецидивирования. Ускорители с интегрированной возможностью выполнения МРТ (MR-linac) и использование данных ПЭТ-КТ оптимизируют визуализацию мишени и являются перспективным направлением для корректной реализации адаптивной ЛТ.

С точки зрения противоопухолевого эффекта оптимален непрерывный курс облучения. При расщепленных (сплит) курсах лучевого лечения, если общее его время превышает 6 недель, средняя потеря в показателях ЛК оставляет 1-2% в день (до 14% в неделю), выживаемость снижается на 1,6-1,8% в день, с увеличением риска смерти на 2% на каждый продленный день, а компромисс между дозой и временем достигает 0,4-0,8 Гр в день. Интерпретация этих данных на современном этапе заключается в активной пролиферации и быстрых темпах репопуляции опухолевых клонов после 3-4 недель ЛТ, что соответствует удвоению клоногенности в срок от 3 до 3,5 дней. Использование расщепленных курсов возможно у пациентов, не способных перенести обычную непрерывную

ЛТ, особенно при проведении паллиативного облучения и осложненном течении РЛ. Возможно, новые варианты сочетания системного лечения (ХТ, ИТ) и ЛТ смогут изменить отношение к сплит-режимам.

ЛТ может производиться по радикальной, паллиативной и симптоматической программам после реализации основных этапов: планирования, предлучевой подготовки, дозиметрического и радиобиологического планирования с использованием дистанционного, контактного (брахитерапия) и сочетанного облучения.

При топометрической подготовке осуществляют разметку от затылочной области до тела 2 поясничного позвонка (L2) с обязательной иммобилизацией пациента в стабильно воспроизводимом положении тела. Выполняют КТ с шагом не более 2,5-5 мм при обычном облучении и $\leq 1,5$ мм при высокодозном (стереотаксическом). При неравномерном дыхании и/или при смещении опухоли во время дыхания более 1 см предпочтительно 4D-планирование с синхронизацией дыхания (искусственная вентиляция, тренировка с аудиовизуальной обратной связью, задержка дыхания – DIBH, абдоминальная компрессия и интрафракционный гейтинг, облучение в отдельные фазы дыхательного цикла). Для улучшения визуализации структур средостения выполняется внутривенное контрастирование. Использование результатов ПЭТ-КТ облегчает планирование и повышает эффективность лечения. Следует с осторожностью использовать данные функциональной диагностики для определения GTV после проведения предварительного (индукционного) системного лечения, поскольку оно может привести к снижению поглощения радиофармпрепарата.

Производится определение и оконтуривание критических органов для предотвращения их лучевых повреждений (спинной мозг, пищевод, сердце, лёгкие, иногда печень, магистральные сосуды, плечевое сплетение). Оптимальные параметры окна для оконтуривания мишени по КТ – $W \pm 1600 / L 600$ HU для паренхимы лёгких и $W \pm 400 / L 20$ для средостения. Общепринятые отступы от GTV до CTV – 5-10 мм для первичной опухоли и 5-6 мм для регионарных лимфатических узлов. При использовании 4D-планирования допустимо уменьшение отступа до 3-5мм. Отступы от CTV до PTV обычно составляют 5-10 мм. Перед каждым сеансом облучения проводится визуальный контроль укладки пациента с помощью кВ и мВ изображений, или конусно-лучевой компьютерной томографии. GTV должен получить 99-100% от предписанной дозы, а PTV – не менее 95%. Облучение проводится 1 раз в сутки, 5 раз в неделю. Обязательным является дозиметрический контроль планов облучения.

Облучение регионарного коллектора может быть элективным (профилактическим – ENI), либо с воздействием только на пораженные лимфоузлы (вовлеченные – IFI). Последняя концепция предпочтительней, поскольку многочисленные РКИ и метаанализы демонстрируют лучшие отдаленные результаты и меньшую токсичность при таком подходе. Теоретическим обоснование такого подхода (IFI-RT) служат те факты, что 1) внедрение 3D и IMRT позволяет оптимизировать (эскалировать) дозу; 2) имеется возможность снизить токсичность за счет уменьшения объема излучения (особенно при планировании по ПЭТ-КТ); 3) расширяются возможности использования современного

системного лечения (ЛТ±ХТ±ИТ±ТТ); 4) даже не включенные преднамеренно в планируемый объем лимфоузлы получают профилактические дозы облучения.

Современные стандарты лечения РЛ позволяют использовать ЛТ при любой степени распространения процесса.

Пациентам с распространенностью заболевания cT1-2-3N0M0 (IA-B; IIA) в случае невозможности проведения хирургического лечения (при функциональной неоперабельности или отказе от хирургического лечения) рекомендуется СТЛТ с учетом локализации и строгим соблюдением ограничений на органы риска. При периферических опухолях наиболее распространенными режимами являются: 25- /1F; 18-20 Гр/3F; 12-13,5 Гр/4F, 10 Гр/5-6F. При парамедиастинальных и центральных – 10 Гр/5F; 13-13,5 Гр/4F; 7 Гр/10F.

При метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (корня легкого и средостения – N+) при ECOG 0-1 целесообразна одновременная (синхронная, конкурентная), а при ECOG 2 – последовательная ХЛТ. Одновременная ХЛТ дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако более токсична. Оптимальный режим ХЛТ: СОД ≥ 60 Гр/ РОД=2 Гр/ 30 фракций/ 6 недель (5 раз в неделю). Оптимальная схема ХТ в составе ХЛТ – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина (этопозида и цис/карбоплатина). Допустимо использование другой стандартной ХТ. Индукционная (до ХЛТ), или консолидирующая (после ХЛТ) химиотерапия не улучшает результатов синхронной ХЛТ.

После завершения ХЛТ пациентам с IIIA и IIIB стадиями, не имеющим признаков прогрессирования болезни (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия (дурвалумаб 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 2 нед. в течение не менее 12 мес., или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности).

При всех стадиях рака легкого может использоваться эндобронхиальная брахитерапия, как самостоятельно, так и совместно с дистанционным облучением (сочетанная лучевая терапия), а также в комбинации с системным лечением (ХТ, ИТ). Лечение проводится по индивидуальному плану РОД=5-10 Гр/ 3-4 фракции/ 1 раз в 5-10 дней. Одним из наиболее распространенных, эффективных и безопасных режимов является РОД=7 Гр/ 3-4 фракции/ СОД=14-28 Гр. При раннем центральном раке такое лечение может быть радикальным. При МРНРЛ с поражением крупных бронхов и/или трахеи внутрипросветная/ сочетанная ЛТ/ХЛТ используется либо с паллиативной и симптоматической целью, либо в качестве этапа радикального курса.

Совершенствование хирургических вмешательств при НМРЛ, внедрение систематической лимфодиссекции по принципиальным соображениям, появление эффективных препаратов для системного лечения (ХТ/ИТ/ТТ) неоднократно заставляли возвращаться к оценке роли PORT. Проведенные РКИ в конце XX – начале XXI веков так и не смогли однозначно ответить на вопросы о показаниях к проведению послеоперационной лучевой терапии. Современные отечественные и зарубежные (NCCN, ESMO) клинические рекомендации в

качестве стандарта не рекомендуют использование PORT при лечении резектабельного НМРЛ со степенью регионарного распространения N0/N1. При N2 статусе вопрос решается индивидуально, в зависимости от количества и величины метастазов, а также традиций и предпочтений клиники.

Учитывая высокий уровень репопуляции НМРЛ, синергические эффекты двойных или тройных комбинаций являются предметом многочисленных исследований. Совместное использование ионизирующего излучения, системной терапии и иммунотерапии может генерировать противоопухолевый иммунитет за счет воздействия на все звенья противоопухолевого ответа: 1) повреждение ДНК; 2) сосудистые факторы; 3) индукция иммуногенной гибели клеток; 4) модуляция микроокружения опухоли; 5) включение немишеных механизмов. Отдельный интерес представляет радиосенсибилизирующий эффект системного лечения.

Несмотря на имеющиеся оптимистические данные в отношении адьювантной ХЛТ, современные клинические рекомендации не рассматривают её в качестве стандарта, а использование такой комбинации должно быть опциональным, индивидуализированным, тщательно обоснованным с учетом функциональных резервов и степени распространения процесса, как правило в рамках РКИ.

Место ЛТ/ХЛТ в неoadьювантном (индукционном, предоперационном) лечении при МР НМРЛ до конца не определено. Наиболее распространенным является мнение о достаточности только индукционной ХТ. Интерпретация данных многочисленных исследований в этом направлении затруднительна в связи с несколькими факторами: 1) сложностью набора достаточного количества пациентов; 2) различиями между группами лечения; 3) непрерывными изменениями стандартов лечения; 4) неоднородностью группы N2 и неопределенностью критериев ее резектабельности; 5) с отсутствием однозначных данных о качестве жизни, связанных с различными методами лечения.

Признается противоречивость роли хирургического лечения при III стадии НМРЛ, обычно окончательный выбор стратегии оставляется на усмотрение врача. Большинство РКИ и метаанализов продемонстрировали отсутствие различий в выживаемости между группами мультимодального лечения МРНМРЛ с хирургическим этапом и без него. При определении алгоритмов лечения, исходя из сходных отдаленных результатов, следует учитывать предпочтения пациента, функциональные резервы, наличие сопутствующих заболеваний, различные индивидуальные факторы (например, вероятность пневмоэктомии), влияние на качество жизни, а также опыт и традиции клиник. Таким образом, оптимальная стратегия лечения операбельных больных с N2 НМРЛ остается неопределенной, а результаты применения хирургических и нехирургических методов как в би- так и в тримодальной компоновке идентичны.

ЛТ может проводиться одновременно с ХТ (синхронная, конкурентная ХЛТ), либо последовательно (секвенциальная ХЛТ). Если дополнительно перед основным этапом ХЛТ проводится системное лечение, то оно считается индукционным, если после – консолидирующим.

Самостоятельная ХЛТ (без хирургического этапа) при МРНМРЛ

обеспечивает высокий локорегионарный контроль на уровне 50-60%. Только лучевая терапия позволяет добиться МВ в 8-11,5 мес., при 1-летней ОВ 35-47%, 2-летней 12-16%, 3-летней 10-12%. Последовательная ХЛТ предоставляет возможность увеличить МВ до 13-15,5%, 1-летнюю ОВ до 50-57%, 2-летнюю до 20-28%, 3-летнюю до 19-23%, а 5-летнюю до 7-9%. Синхронная ХЛТ обеспечивает улучшение МВ до 14-29%, 2-летней ОВ до 28-33%, 3-летней до 40-43% и 5-летней до 32-44%. Доказано, что одновременная ХЛТ по эффективности превосходит последовательную, обеспечивая на 14% меньший общий риск смерти и преимущества в 10% для 2-летней ОВ, в 6% для 3-летней ОВ и в 4,5% для 5-летней ОВ. При синхронной ХЛТ выше показатели выживаемости, значимы преимущества локорегионарного контроля, при увеличении легочной и пищевой токсичности.

По результатам основных исследований на международном симпозиуме ESMO по опухолям грудной клетки было констатировано, что 1) химиолучевая терапия – стандарт лечения рака легкого III ст.; 2) фатальная токсичность после ХЛТ редка; 3) новые технологии ЛТ и лекарственного лечения позволяют улучшить локальный контроль. Оптимальный режим системного лечения, назначаемой в рамках ХЛТ при МРНМРЛ до конца не определен. Хотя многие РКИ продемонстрировали, что добавление индукционной и консолидирующей химиотерапии не улучшало выживаемость этот вопрос нельзя считать закрытым, а его изучение продолжается.

В последние годы описаны и сформулированы новые механизмы синергизма лучевого лечения и использования иммунных препаратов – радиоиммунотерапии (РИТ). Ионизирующее излучение может генерировать противоопухолевый иммунитет за счет индукции иммуногенной гибели клеток и модуляции микроокружения опухоли. К радиационно-индуцированным иммунным процессам и абскопальным эффектам относятся: 1) ко-стимулирующая иммунная сигнализация; 2) увеличение экспрессии и презентации опухолевых антигенов, разнообразие эпитопов; 3) повышение сосудистой адгезии, способствующей экстравазации Т-клеток; 4) усиление инфильтрации лимфоцитами стромы опухоли; 5) изменение микросреды опухоли; 6) регуляция иммунных контрольных точек; 7) использование Fas / FasL и других путей. Предполагается наличие 2 фенотипов опухолей – «горячих» и «холодных» по характеру микроокружения опухоли и соотношению иммунных клеток. Воздействие облучения может быть, как иммуносупрессивным через микроокружение опухоли и экспрессию ингибирующих рецепторов, так и стимулирующим, за счет увеличения высвобождения и презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам (транслокация кальретикулина, высвобождение HMGB1 и взаимодействие с рецептором Toll 4. Механизм, с помощью которого облученная опухоль становится источником опухолевых антигенов, можно считать аутовакцинацией *in situ* как в первичной, так и в эффекторной фазах противоопухолевого иммунитета. При этом «холодные» опухоли могут превращаться в «горячие».

Обобщенно механизм радиоиндуцированной активации иммунной системы включает: 1) высвобождение и увеличение количества неоантигенов; 2) презентацию неоантигенов; 3) пролиферацию и активацию дендритных и Т-

клеток; 4) рекрутирование Т-клеток в облученные или необлученные опухоли; 5) инфильтрацию Т-клеток в опухоли; 6) распознавание и уничтожение опухолевых клеток; 7) сосудистую нормализацию.

Ингибирующие рецепторы (иммунные контрольные точки – ИКТ) охватывают группу молекул, целью которых является угнетение функции Т-клеток, являясь частью ключевой контррегуляторной системы, которая предотвращает аутоиммунные процессы и чрезмерную реактивность Т-клеток. Имеется два критических пути ко-ингибирования ИКТ, значимых для иммунотерапии: CTLA-4 (ипилимумаб) и PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб).

Большое внимание в последние годы уделяется реализации абскопального ответа, который фиксируется у 13-67% больных в ходе проведения ЛТ/ ХЛТ/ ИХЛТ по поводу МРНМРЛ. Важной является определение оптимальной дозы и фракционирования. Высокие дозы оказывают более активное влияние на микросреду опухоли и иммуностимуляцию, приводя к выраженному повреждению стромы и сосудов, апоптозу опухоли, часто синергично по отношению к ингибированию путей CTLA4 и PDL-1. Многие считают, что гипофракционирование обеспечивает лучший ЛК, чем однократная абляционная СТЛТ.

Определение приоритетных предиктивных маркёров эффективности РИТ – предмет активных исследований. Перспективными в этом отношении представляются: характеристики TIL, особенности микроокружения опухоли, сигнатуры генов радиочувствительности, мутационная нагрузка опухоли, данные жидкостной биопсии циркулирующих биомаркёров (ctDNA, miRNA, NLR, PLR, LMR, LIPI). Отдельный интерес представляют биомаркёры визуализации – метаболические параметры, оцениваемые при использовании эмиссионных методов (ПЭТ, ОФЭКТ).

Поворотными в отношении к РИТ при МРНМРЛ стали результаты, полученные в двух исследованиях – KEYNOTE-001 и PACIFIC. В последнем получены настолько впечатляющие результаты, что они во многом изменили всю современную стратегию лечения МРНМРЛ. Достигнуто несомненное, статистически значимое 2-кратное увеличение выживаемости, зафиксировано снижение риска смерти или появления отдаленных метастазов на 41%. Констатировано улучшение по всем показателям: МВ, 1-, 2-, 5-летняя ОВ, ВБП, 5-летняя частота новых поражений и метастазов в головном мозге 6,5% vs 11,8%. Иммунотерапия была эффективна в опухолях с любым уровнем PD-L1, за исключением <1%. ОВ оказалась выше при начале лечения в срок до 14 дней после окончания ХЛТ, а частота НЯ была сопоставима у больных в основной и контрольной группах. Есть убедительные свидетельства эффективности сочетания ЛТ и ИТ при раннем и метастатическом НМРЛ.

Продолжаются многочисленные исследования эффективности сочетания ИТ, ХТ и ЛТ, направленные на определение оптимальных алгоритмов и комбинаций, условий, режимов и последовательностей их использования при МРНМРЛ. Основными направлениями являются: 1) одновременная (синхронная, конкурирующая) ИТ и ХЛТ; 2) замена химиотерапии иммунотерапией; 3) консолидирующая / поддерживающая иммунотерапия.

Пока не решены многие вопросы комбинации ЛТ и ИТ при НМРЛ. Так, не

определена оптимальная последовательность и сроки проведения ЛТ / ХЛТ / ИТ. Не доказана предпочтительность конкурентной (синхронной) и последовательной (консолидирующей) тактики ЛТ / ХЛТ/ ИТ. Некоторые исследования показали преимущества последовательного проведения ИТ (\pm химиотерапия). Предстоит оптимизировать объем и режим проведения ЛТ / ХЛТ/ ИТ – величину полей, доз, режимов фракционирования, особенно при конкурирующих подходах. Необходимо определить наиболее целесообразный объем, количество и локализацию облучаемых очагов при ЛТ / ХЛТ/ ИТ для метастатических форм НМРЛ. До конца не изучена взаимосвязь морфологических (в том числе иммуногистохимических и молекулярно-генетических) характеристик опухолей с эффективностью ЛТ / ХЛТ/ ИТ. Не вполне установлена взаимосвязь эффективности ЛТ / ХЛТ/ ИТ и экспрессии различных рецепторов и их лигандов (например, PD-1, PD-L1, B7-1, B7-2, CD28 и т.п.), а также возможность изменения ее уровня в процессе лечения. Возможно, некоторые из точек приложения, например, анти-CTLA-4 следует применять синхронно с ЛТ/ ХЛТ, поскольку оба метода лечения действуют на ранние стадии противоопухолевого иммунного ответа. А анти-PD-1/ PD-L1 терапия может проводиться после ЛТ/ ХЛТ, для воздействия на последующие фазы противоопухолевого ответа. Не определен в достаточной степени потенциал ЛТ / ХЛТ/ ИТ в отношении процессов иммуномодуляции, в частности, эффекта иммуносупрессии. Предстоит исследовать влияние конкурентного и консолидирующего режимов лечения на усиление токсичности, в том числе легочной. В ряде исследований синхронная ЛТ/ ХЛТ с введением ингибиторов PD-1 и PD-L1 приводила к ее усилению.

Все попытки сочетания ЛТ с таргетными препаратами (цетуксимаб, эрлотиниб, gefitinib, талидомид, бевацизумаб, АЕ-941) оказались безуспешны при значительном увеличении токсичности. Однако эту тему нельзя считать закрытой, в настоящее время продолжают РКИ, оценивающие подобные комбинации, а результаты их ожидаются.

Изучается влияние на эффективность ХЛТ потенциально радиомодифицирующих лекарственных препаратов, многие из которых были идентифицированы случайно – метформина, статинов, бета-адреноблокаторов, итраконазола и нестероидных противовоспалительных средств.

Стереотаксическая ЛТ может использоваться для дополнительной эскалации дозы («boost») в первичной опухоли при проведении ЛТ/ХЛТ/ИТ при местнораспространенном и метастатическом НМРЛ, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить лучевую нагрузку на нормальную легочную паренхиму. Предложена методика эскалации дозы на области гиперметаболической активности по ПЭТ-КТ – так называемый симультанный интегрированный буст (SIB-IMRT). Такой подход позволяет улучшить показатели выживаемости и локального контроля ценой высокой токсичности.

Главной характеристикой олигометастазов является возможность эффективного и безопасного локального контроля над ними. Для его достижения перспективным представляется использование ЛТ, главным образом гипофракционированного и стереотаксического облучения олигометастатических очагов. Многочисленные РКИ продемонстрировали эффективность и безопасность

таких алгоритмов с возможностью улучшения показателей выживаемости, локального контроля и качества жизни.

Протонная ЛТ по физическим и радиобиологическим характеристикам отличается от традиционного рентгеновского (фотонного) облучения и благодаря наличию пика Брэгга позволяет подводить максимальную дозу к мишени при соблюдении низких доз в органах риска с относительной биологической эффективностью RBE=1. Метод все чаще используется в лечении НМРЛ, а эффективность его и частота осложнений сопоставима с фотонным облучением.

Тяжесть состояния неоперабельных онкологических больных и, соответственно, низкое качество жизни часто обусловлены нарушением проходимости центральных бронхов и трахеи. Злокачественные стенозы воздухоносных путей по механизму развития можно разделить на два основных типа: 1) обтурационные – с наличием внутрипросветного опухолевого компонента опухоли, перекрывающего полностью, или частично просветы крупных бронхов и/или трахеи и 2) компрессионные – при сдавлении извне первичной опухолью и/или конгломератами лимфатических узлов, часто усугубляемом дислокацией средостения, центральных бронхов и трахеи. Соответственно и подходы к лечению таких пациентов различаются. В первом случае рассматривается возможность эндоскопического восстановления просвета, во втором преимущественно используются консервативные методы лечения – прежде всего, химиолучевые, в том числе с использованием гипофракционирования. При обоих типах по показаниям может выполняться стентирование и бужирование бронхов и/или трахеи.

Эндотрахеобронхиальные операции могут производиться во время либо фибробронхоскопии, либо ригидной (жесткой) бронхоскопии, в процессе которых осуществляется доставка рабочих инструментов. В настоящее время используются следующие основные эндоскопические способы местного воздействия на опухолевый процесс: 1) механическое удаление опухоли стандартными эндоскопическими инструментами и механическое расширение (бужирование) зоны злокачественного стеноза дыхательных путей; 2) химические методы воздействия (локальные инъекции этанола, противоопухолевых и иммунных препаратов); 3) электрохирургические методы; 4) криохирургические методы; 5) ультразвуковые хирургические методы; 6) эндопротезирование; 7) лазерная хирургия; 8) фотодинамическая терапия; 9) радиохирургия; 10) аргоноплазменная электрокоагуляция; 11) брахитерапия; 12) различные сочетания перечисленных методов. Реканализация нестабильна и требует стентирования у 6-30% больных, показаниями к которому являются: 1) сохранение значительного сужения просвета трахеи и/или бронха после ЭТБО, химиолучевой и фотодинамической терапии; 2) значительная перибронхиальная компрессия трахеи и/или главных бронхов; 4) высокий темп опухолевого роста после проведенной реканализации при невозможности проведения ХЛТ вследствие наличия противопоказаний или отказа больного.

Отсутствие внутрипросветного компонента опухоли при компрессионных стенозах не позволяет выполнить реканализацию, устранить дыхательную недостаточность и обеспечить доставку аппликатора для выполнения эндобронхиальной брахитерапии. Тяжесть состояния больного, глубокая гипоксия и

интоксикация часто являются препятствием для проведения системного лечения. Использование методов дистанционного облучения является в такой ситуации разумной, и часто единственной альтернативой. Если дыхательная недостаточность компенсирована, то может быть начата лучевая терапия классическим фракционированием, а при улучшении состояния дополнена ХТ/ИТ/ГТ (радиосенсибилизация). При суб- и декомпенсированной дыхательной недостаточности (ДН) проведение обычной ЛТ может быть затруднено, в том числе в связи с невозможностью длительного вынужденного размещения пациента на столе в ходе как планирования и топометрии, так и в процессе лечения. Дополнительный риск усугубления ДН связан с возможным отеком тканей в качестве реакции на подведение первых фракций, частично устраняемый прикрытием кортикостероидами. В таких условиях методом выбора является гипофракционированная ЛТ, возможность, эффективность и безопасность при тщательном планировании была доказана в ряде исследования и метаанализов. Описано до двух десятков вариантов гипофракционирования, единого мнения об оптимальном режиме пока не сформировано. Обычно он определяется технической оснащенностью, опытом и предпочтениями конкретной клиники (10 Гр/ 1 фракция; 16-17 Гр/ 2 фракции; 36 Гр/ 12 фракций; 52,5 Гр /15 фракций; 66 Гр/ 24 фракции и пр.). Причем позиционирование пациента на столе при топометрии, планировании и лечении может отличаться от классического положения на спине с руками, отведенными и ротированными над головой на 120°. Больной может быть расположен в любом положении, обеспечивающим неподвижность и максимальный комфорт, в зависимости от степени ДН, например, на боку.

Брахитерапия – метод лучевого лечения с применением радиоактивных источников, расположенных непосредственно рядом или внутри мишени, что обеспечивает доставку высокой дозы облучения, не повреждая окружающие нормальные ткани.

Метод может быть использован в нескольких вариантах: внутрисполостная брахитерапия (размещение аппликатора в полостях, например, в полости матки); внутрисветная брахитерапия (размещение аппликатора в просветах органов, например, трахее, бронхах, пищеводе, прямой кишке); интритканевая (интерстициальная) – инвазивное контролируемое внедрение аппликатора в ткани и поверхностная.

Брахитерапия может производиться с несколькими вариантами мощности дозы излучения: 1) сверхнизкая мощность дозы (ultra LDR 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; 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 минут каждый час, т.е. 24 импульса в день.

Интраоперационная брахитерапия относится к интерстициальной, или поверхностной и обычно используется как адъювантная, в качестве источника наиболее распространены гамма-излучающие радионуклиды на основе йода

(¹²⁵I), палладия (¹⁰³Pd), цезия (¹³¹Cs). Источник излучения устанавливается непосредственно в ходе хирургического вмешательства. По данным ряда исследований адьювантная брахитерапия ¹²⁵I уменьшает риск локальных рецидивов при выполнении сублобарных неанатомических резекций и наличии опухолевого роста по линии резекции (R+).

Внутриканальная брахитерапия производится через имплантируемый, с использованием жесткого obturatora пластиковый катетер (аппликатор) с закругленным слепым концом под контролем КТ в опухолевый узел паренхимы легкого. Эффективность метода находится на этапе изучения, предварительные данные свидетельствуют об улучшении локального контроля при приемлемой токсичности.

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

При МРНРЛ применение ЭББТ позволяет достигать медианы выживаемости в 7-30 месяцев, 1-летней ОВ 28-67%, 2-летней ОВ 23-35%, 5-летней 23-32%. При этом выживаемость зависит от степени регресса симптомов ($p < 0,001$), наличия бронхиальной обструкции ($p < 0,005$) и эндоскопического эффекта ($p < 0,00001$). Однако следует обозначить возможные осложнения ЭББТ и тщательно отбирать пациентов для лечения с учетом риска кровотечения (3-22%), бронхиальных и пищеводных свищей (2-12%), эмпиемы плевры (0,5-1%), медиастинита (0,7-1,5%) и ятрогенного пневмоторакса (2-4%). Проведение облучения при наличии металлического стента приводит к передозировке в пределах 5-10% на расстоянии до 0,5 мм от него и до 2-50% в непосредственной близости.

В целом следует признать, что применение фракционированной ДЛТ пока предпочтительнее ЭББТ при лечении *de novo* МРНРЛ. Вопрос о применении внутрипросветного облучения решается индивидуально, а метод является опционным. Есть данные о целесообразности сочетания ДЛТ и ЭББТ у отдельных пациентов (сочетанная ЛТ). Метод ЭББТ перспективен у больных после ранее проведенной ДЛТ с симптоматическим рецидивом заболевания и эндобронхиальной обструкцией. По данным метаанализов добавление ЭББТ не улучшает выживаемость пациентов, но является разумной опцией при исчерпанности возможностей ДЛТ/ХЛТ.

Характер и клинические проявления лучевых осложнений зависят от индивидуальной радиочувствительности, возраста больного, наличия сопутствующей патологии, вида излучения, фактора доза/время, объема облучения, режима фракционирования, мощности дозы. Обычно различают 2 вида лучевых осложнений: 1) лучевые реакции – обратимые функциональные и/или морфологические изменения, возникающие в процессе ЛТ, развивающиеся в период 2-3 месяцев после окончания лечения; 2) лучевые повреждения – необратимые морфологические изменения органов и тканей, возникающие через 3-6 месяцев

после облучения, окончания лучевого лечения, требующие специального лечения. Допустимым пределом частоты осложнений, определенным рекомендациями Минздрава России, считается 5%, без повреждений IV-V степени тяжести. В зарубежной литературе лучевые осложнения часто определяются понятием «токсичность», с несколько иными сроками реализации. Она может быть ранней (острой, до 6 недель) и поздней (после 6 недель). Ранние лучевые повреждения характерны для радиочувствительных и хорошо регенерирующих структур, обычно они быстро восстановимые. При поздних поражаются более радиорезистентные ткани, с цитолизом, нарушениями микроциркуляции, гипоксией, фиброзом и склерозом.

Некоторые противоопухолевые препараты значительно увеличивают риск возникновения осложнений. При использовании в процессе лучевой терапии гемцитабина, антрациклинов, эпопозида, винорелбина, таксанов, таргетной терапии, тамоксифена, ингибиторов ароматазы необходимо соблюдать осторожность. С целью профилактики возникновения пульмонитов осуществляются попытки снизить влияние свободных радикалов на нормальные ткани с использованием различных препаратов (амифостин).

К основным и наиболее распространенным лучевым реакциям и осложнениям относятся: кашель / одышка; лучевой пульмонит и пневмофиброз; бронхиальные стенозы и свищи; плекситы (плексопатии); боль в грудной клетке; эзофагиты, стриктуры пищевода и трахеопищеводные свищи; миелопатия; радиационно-индуцированные кардиологические осложнения; перикардит; повреждения кожи и костей; легочные кровотечения.

Легочные кровотечения (гемоптоэ, кровохарканье) – наиболее грозное осложнение ЛТ при НМРЛ, чаще возникающее при центральном раке легких, с поражением крупных бронхов (главных, долевых, сегментарных) и трахеи, а также при централизации периферических опухолей и инвазии в магистральные сосуды метастатических внутригрудных лимфоузлов. Гемоптоэ встречается на разных этапах заболевания у 20% больных раком легкого, у 7-10% оно становится первым симптомом. У 3-5% пациентов развиваются массивные легочные кровотечения с летальностью 55-98%). Выполняется консервативное, хирургическое, эндоскопическое и рентгенохирургическое лечение.

Для опухолей, близко расположенных к корню легкого, трахее и органам средостения, используется термин «центральные», «парамедиастинальные» или «срединные».

Они могут быть «умеренно срединными», когда целевой объем планирования (PTV) находится за пределами 2 см от проксимального бронхиального дерева (трахеи и главных бронхов), и «ультрасрединными», когда PTV накладывается на трахею и главные бронхи. При срединных опухолях, согласно рекомендациям ASCO, целесообразно дополнительно использовать инвазивную диагностику в условиях EBUS или медиастиноскопии для N-стадирования, поскольку у этой группы больных чаще встречаются метастазы во внутригрудных лимфатических узлах. Безопасное облучение срединных опухолевых поражений требует тщательного планирования и строгого соблюдения ограничений на органы риска.

Интерстициальные заболевания легких являются одним из общепризнанных противопоказаний к проведению ЛТ, в том числе стереотаксической, причем хирургическое лечение у этой группы больных нередко также невозможно в связи с низкими дыхательными резервами. Проведение ЛТ у таких больных сопряжено с 25% риском лучевого пневмонита 3 степени или выше и 15% риском смерти, связанной с лечением. Наиболее высок риск осложнений в подгруппе пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: летальность после ЛТ составляет 33%. Проводятся актуальные исследования в этом направлении, учитывая рост заболеваемости как РЛ, так и ИЗЛ, что ставит онкологов перед необходимостью оказания полноценной специализированной помощи.

Очевидно, что современные подходы к планированию и реализации облучения, использование новых, высокотехнологичных методов конформной и стереотаксической ЛТ позволит снизить частоту радиационно-индуцированных осложнений. Стратегия тщательной предлучевой подготовки, полноценной оценки исходного статуса, длительного пульмонологического, кардиологического и неврологического мониторинга наблюдения, отказа от курения и сердечно-легочной реабилитации должна быть обязательной для онкологических больных.

Выводы

1. В ближайшей перспективе в России следует привести использование лучевой в соответствии с реальными потребностями – 60-70% первичных больных НМРЛ и у 65-75% в течение всего заболевания.

2. С целью уточнения степени распространенности опухолевого процесса и наличия поражения регионарных лимфатических узлов целесообразно использовать все доступные методы инвазивной и неинвазивной диагностики: КТ, бронхоскопия, эндобронхиальная ультрасонография (ЭБУС), МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ-КТ, медиастиноскопия, торакоскопия.

3. Дистанционная лучевая терапия должна быть конформной высокоточной, с использованием современных технологий: 3D/IMRT/VMAT/IGRT.

4. Основные понятия и постулаты радиобиологии описывают четыре модели: линейно-квадратичная (и ее модификации); сосудистая; иммунная и немишленная. Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение.

5. ЛТ может производиться по радикальной, паллиативной и симптоматической программам после реализации основных этапов: планирования, предлучевой подготовки, дозиметрического и радиобиологического планирования с использованием дистанционного, контактного (брахитерапия) и сочетанного облучения.

6. Пациентам с распространенностью заболевания cT1-2-3N0M0 (IA-B; ПА) в случае невозможности проведения хирургического лечения (при функциональной неоперабельности или отказе от хирургического лечения) рекомендуется СТЛТ.

7. В настоящее время как мировые стандарты, так и существующие в Российской Федерации клинические рекомендации основными методами лечения местнораспространенного НМРЛ определяют консервативные: лучевую терапию и системное лечение (химио-, иммуно- и таргетную терапию), как самостоятельно, так и в различных комбинациях.

8. Стандартный режим при проведении дистанционной ЛТ/ХЛТ/ХИЛТ местнораспространенного НМРЛ является СОД 60-70 Гр/ РОД=1,8-2,0 Гр /30-35 фракций в течение 5-6 недель, который продемонстрировал эффективность и безопасность. При современном уровне технологий дальнейшее повышение СОД не улучшает результаты лечения.

9. Имеются данные РКИ и метаанализов 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; 60 Гр/ 25F/ РОД=2,4 Гр; 55 Гр/ 20F/ РОД=2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15F/ РОД=3,5 Гр), которые следует тщательно планировать, соблюдая ограничения на органы риска, в частности на спинной мозг.

10. Однозначного мнения о целесообразности проведения, эффективности и безопасности гипофракционированного облучения при МРНМРЛ пока не сформировано. В основном его используют при паллиативной ЛТ у пациентов, которым не показано проведение синхронной ХЛТ в обычном режиме.

Гипофракционированная ЛТ экономит ресурсы, снижает затраты на лечение, оптимизирует логистику, уменьшает срок лечения, что актуально в условиях пандемии.

11. Основные авторитетные организации – NCCN, NICE, AIRO, консенсусная конференция ESMO, руководящие принципы AIOM, рекомендации ASCO и ASTRO пока не рассматривают гипофракционированную ЛТ в качестве альтернативного классическому фракционированию варианта лечения.

12. Персонализация ЛТ с учетом всей совокупности особенностей опухоли и состояния пациента является одним из самых обсуждаемых и перспективных направлений в онкологии – прежде всего, это проведение изотоксического и адаптивного облучения с оптимизацией (как правило повышением) дозы на опухоль.

13. Адаптивная лучевая терапия подразумевает коррекцию плана лечения, как правило в сторону уменьшения, в ходе ЛТ с учетом изменения размеров, объема и формы (контура) первичной опухоли – GTVp и регионарных метастазов – GTVn.

14. Оптимально непрерывное облучение, поскольку расщепленные (сплит) курсы ЛТ снижают локальный контроль и показатели выживаемости, и их использование возможно в исключительных случаях у пациентов, не способных перенести обычное лечение, а также при проведении паллиативного облучения и осложненном течении РЛ.

15. Следует отдавать предпочтение облучению только пораженных лимфатических узлов (IFI), поскольку оно обеспечивает лучшие отдаленные результаты в сравнении с элективной ЛТ (ENI), подразумевающей профилактическое облучение зон регионарного лимфооттока.

16. Оконтуривание целевых объёмов производится по данным анатомической (рентгеновская КТ, МРТ) и молекулярной (эмиссионные методы – ПЭТ-КТ и ОФЭКТ-КТ) визуализации.

17. Производится определение и оконтуривание критических органов для предотвращения их лучевых повреждений (спинной мозг, пищевод, сердце, лёгкие, иногда печень, магистральные сосуды, плечевое сплетение).

18. В ряде случаев при формировании PTV учитывается смещение облучаемых объёмов при дыхательных движениях (4D-планирование с синхронизацией дыхания).

19. Общепринятые отступы от GTV до CTV – 5-10 мм для первичной опухоли и 5-6 мм для регионарных лимфатических узлов. При использовании 4D-планирования допустимо уменьшение отступа до 3-5 мм.

20. Перед каждым сеансом облучения проводится визуальный контроль укладки пациента с помощью киловольтных и мегавольтных изображений, или конусно-лучевой компьютерной томографии.

21. Обязательным является дозиметрический контроль планов облучения. Финальный план лучевого лечения при отсутствии обоснованных противоречий должен соответствовать последним рекомендациям ICRU.

22. Послеоперационная ЛТ (PORT) способна уменьшить частоту местных рецидивов при III/N2 стадии НМРЛ, или после нерадикальной операции

(R1 / R2), ценой повышения токсичности и отрицательного воздействия на нормальные органы и ткани. Улучшение результатов адьювантного облучения может быть связано с использованием современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствованием систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования.

23. Химиолучевая терапия более эффективна, чем только ДЛТ. Синхронная (одновременная, конкурентная) ХЛТ превосходит по эффективности последовательную (секвенциальную – sequential), однако более токсична и показана при ECOG 0-1. После завершения ХЛТ пациентам с IIIA и IIIB стадиями, не имеющим признаков прогрессирования болезни, рекомендуется поддерживающая иммунотерапия (дурвалумаб).

24. Ни одно бимодальное неадьювантное лечение не показало значимых преимуществ перед прочими сочетаниями при резектабельном местнораспространенном НМРЛ. Следует признать достаточность на данном этапе индукционной химиотерапии.

25. Оценки роли хирургического лечения при III стадии НМРЛ противоречивы. Использование трехмодального лечения в ряде исследований демонстрирует некоторое улучшение показателей выживаемости и локального контроля, однако сопряжено с увеличением токсичности и частоты послеоперационных осложнений, особенно после пневмонэктомий. Большинство РКИ и метаанализов показали отсутствие различий в выживаемости между группами мультимодального лечения с хирургическим этапом и без него.

26. Использование индукционной и консолидирующей химиотерапии при МРНМРЛ не продемонстрировало преимуществ в отдаленных результатах по сравнению с группой только ХЛТ.

27. Одновременное использование иммунотерапевтических препаратов и лучевой терапии (радиоиммунотерапия) приводит к несомненному увеличению показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, что доказано рядом проспективных рандомизированных исследований.

28. Сочетание иммунотерапии и ЛТ у части пациентов, переставших отвечать на иммунотерапию, позволяет обеспечить вторую волну эффективности.

29. Использование иммунотерапии и СТЛТ отдельных очагов при метастатическом НМРЛ значимо увеличивает частоту объективных ответов без увеличения токсичности.

30. Оптимальные режимы радиоиммунотерапии и механизмы реализации их аддитивного и супераддитивного эффекта требуют дальнейшего изучения.

31. Все попытки сочетания ЛТ с таргетными препаратами (цетуксимаб, эрлотиниб, gefitinib, талидомид, бевацизумаб, АЕ-941) оказались безуспешны при значительном увеличении токсичности. Однако эту тему нельзя считать закрытой, в настоящее время продолжают РКИ, оценивающие подобные комбинации, а результаты их ожидаются.

32. Стереотаксическая ЛТ может использоваться для дополнительной эскалации дозы («boost») в первичной опухоли при проведении ЛТ/ХЛТ/РИТ при местнораспространенном и метастатическом НМРЛ, повышая эффективность лечения.

33. Использование ЛТ, главным образом гипофракционированного и стереотаксического облучения при олигометастатическом НМРЛ, может обеспечить эффективный и безопасный локальный контроль над ними, улучшить показатели выживаемости и качества жизни.

34. При всех стадиях рака легкого с поражением центральных бронхов и трахеи (как со стенозами, так и без) может использоваться эндобронхиальная брахитерапия, как самостоятельно, так и совместно с дистанционным облучением (сочетанная лучевая терапия), а также в комбинации с системным лечением (ХТ, ИТ) по индивидуальному плану. Предпочтительней выполнять ее на аппаратах с источником высокой мощности дозы излучения для сокращения срока сеансов и уменьшения тягостных ощущений больных.

35. При обтурационных стенозах дыхательных путей может проводиться эндоскопическое восстановление просвета (реканализация) с последующим облучением (ДЛТ, брахитерапия, сочетанная ЛТ/ХЛТ). При компрессионных стенозах эффективна гипофракционированная ЛТ/ХЛТ. При обоих типах стенозов по показаниям может выполняться стентирование и бужирование бронхов и/или трахеи.

36. К основным лучевым реакциям и осложнениям относятся: кашель / одышка; лучевой пульмонит и пневмофиброз; бронхиальные стенозы и свищи; плекситы (плексопатии); боль в грудной клетке; эзофагиты, стриктуры пищевода и трахеопищеводные свищи; миелопатия; радиационно-индуцированные кардиологические осложнения; перикардит; повреждения кожи и костей; легочные кровотечения.

37. Допустимым пределом частоты лучевых осложнений, определенным рекомендациями Минздрава Российской Федерации, считается 5%, без повреждений IV-V степени тяжести.

38. Некоторые противоопухолевые препараты значительно увеличивают риск возникновения осложнений. При использовании в процессе ЛТ гемцитабина, антрациклинов, этопозида, винорелбина, таксанов, таргетной терапии, тамоксифена, ингибиторов ароматазы необходимо соблюдать осторожность.

39. Для опухолей, близко расположенных к корню легкого, трахее и органам средостения (парамедиастинальных, или срединных), требуется особое тщательное планирование и строгое соблюдение ограничений на органы риска.

40. Интерстициальные заболевания легких являются противопоказанием к проведению ЛТ, причем хирургическое лечение у этой группы больных нередко также невозможно в связи с низкими дыхательными резервами. Проводятся актуальные исследования в этом направлении.

41. Гетерогенность группы пациентов с опухолями (сN2) IIIA стадии НМРЛ, не до конца определённые критерии их операбельности представляют определенную сложность для корректного сопоставления результатов лечения, что требует дальнейшей дискуссии и изучения.

42. Набор пациентов в контролируемые рандомизированные исследования по изучению эффективности мультимодального лечения сложен, долг и ограничен неоднородностью групп, статистическими сложностями, различиями в технологических и методологических возможностях при реализации хирургического и лучевого компонентов.

43. При определении алгоритмов лечения у ряда больных требуется индивидуальный подход с учетом локорегионарной распространенности, вовлечения смежных органов и структур, с оценкой осложнений и возможности их устранения / предотвращения. При врастании опухоли в смежные структуры с угрозой развития кровотечения и свищей необходим учет баланса выгоды и риска, оценка влияния лечения на качество жизни. В ряде случаев перед облучением целесообразно предварительное системное лечение для уменьшения угрозы развития осложнений.

44. В большинстве исследований недостаточно внимания уделено влиянию мультимодальных методик на качество жизни пациентов, что с учетом сопоставимых результатов лечения может иметь решающее значение в определении показаний и противопоказаний к нему.

45. Областями активных рандомизированных исследований остаются интенсификация дозы за фракцию, адаптивная ЛТ с коррекцией лучевых планов в ходе лечения, исходя из изменений расположения, размеров и конфигурации мишени, использование стереотаксических бустов после окончания ХЛТ и оптимизация комбинации лучевого и системного лечения.

Контрольные вопросы

1. Статистика заболеваемости раком легкого в мире и в России.
2. Выживаемость больных при разных стадиях рака легкого.
3. Морфологические варианты рака легкого.
4. Клинико-анатомические формы рака легкого.
5. Этапы развития радиационной онкологии и технологий облучения.
6. Фазы воздействия ионизирующего излучения на биологические объекты.
7. Мишенные и немишенные радиобиологические эффекты.
8. Детерминированные мишенные радиобиологические эффекты.
9. Стохастические немишенные радиобиологические эффекты.
10. Абскопальный эффект, «эффект свидетеля» («bystander-effect»).
11. Зависимость эффекта лучевой терапии от дозы облучения.
12. Принципы 4R/ 5R-репарация (repair), реоксигенация (reoxygenation), перераспределение (redistribution), репопуляция (repopulation) / радиочувствительность (radiosensitivity).
13. Основные режимы фракционирования дозы.
14. Сроки лечения и эффективность использования расщепленных (сплит) курсов облучения.
15. Сущность изотоксической лучевой терапии.
16. Целесообразность использования и эффективность адаптивной лучевой терапии.
17. Способы мониторинга внутригрудных анатомических изменений.
18. Основные принципы технологии и планирования лучевой терапии.
19. Целевые объемы при проведении ЛТ.
20. Топометрическая подготовка при конвенциональной/ конформной лучевой терапии.
21. Объем облучения регионарных лимфатических коллекторов.
22. Стандарты лучевой терапии, показания и противопоказания.
23. Показания к проведению послеоперационной (адьювантной) лучевой терапии при местнораспространенном НМРЛ.
24. Эффективность сочетания хирургического лечения и ЛТ/ХЛТ при местнораспространенном НМРЛ.
25. Роль дополнительного стереотаксического облучения первичной опухоли («boost») при НМРЛ.
26. Эффективность сочетания лучевой терапии с иммунотерапией и таргетным лечением.
27. Нерешенные вопросы комбинации лучевой терапии и иммунотерапии при НМРЛ.
28. Лучевая терапия при опухолевых стенозах дыхательных путей.

29. Место брахитерапии в лечении НМРЛ.
30. Токсичность, лучевые реакции, осложнения и их лечение.
31. Лучевая терапия при срединных (парамедиастинальных) опухолях.
32. Возможность использования лучевой терапии при интерстициальных заболеваниях лёгких.
33. Рекомендации по наблюдению за больными после проведения лучевой терапии по поводу рака легкого.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Доля рака легкого в общей структуре онкологической заболеваемости в России:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1,5%	
б	3,3%	
в	9,8%	+
г	19,6%	
д	38,7%	

2. Использование расщепленных (сплит) курсов облучения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	улучшает локальный контроль и выживаемость	
б	ухудшает локальный контроль и выживаемость	+
в	не влияет на локальный контроль и выживаемость	
г	приводит к полному излечению.	

3. Фазы воздействия ионизирующего излучения на биологические объекты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	физическая	+
б	математическая	
в	химическая	+
г	биологическая	+

4. Мишенные радиобиологические эффекты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стохастические	+
б	детерминированные	+
в	экзистенциальные	
г	абскопальные	

5. Стандартная доза облучения при конформной лучевой/химиолучевой терапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	25-30 Гр	
б	35-40 Гр	
в	60-70 Гр	+
г	80-90 Гр	

6. Местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого (III стадия) составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5%	
б	15%	
в	30%	+
г	50%	
д	80%	

7. Основные модели радиобиологии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	линейно-квадратичная модель	+
б	сосудистая модель	+
в	нейроэндокринная	
г	радиоиммунобиологическая	+
д	модель немишенных эффектов	+

8. К принципам 4R относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	репарация (repair)	+
б	реоксигенация (reoxygenation)	+
в	реверберация (reverberation)	
г	перераспределение (redistribution)	+
д	репопуляция (repopulation)	+

9. Основные режимы фракционирования дозы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	классическое фракционирование	+
б	динамическое фракционирование	+
в	гиперфракционирование	+
г	статическое фракционирование	
д	гипофракционирование	+

10. Адаптивная лучевая терапия подразумевает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	неизменность плана лечения.	
б	коррекцию плана перед лечением	
в	коррекцию плана после лечения	
г	коррекцию плана в процессе лечения	+

11. Облучение производится по следующим основным программам:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	радикальная	+
б	паллиативная	+
в	симптоматическая	+
г	синдромная	
д	профилактическая	

12. Лучевая терапия может быть:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дистанционная	+
б	контактная (брахитерапия)	+
в	совокупная	
г	сочетанная	+

13. Целевые объемы при дистанционной лучевой терапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CTV	+
б	GTV	+
в	PTV	+
г	CNN	

14. После завершения ХЛТ пациентам с местнораспространенным НМРЛ, не имеющим признаков прогрессирования болезни, рекомендуется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поддерживающая химиотерапия	
б	поддерживающая иммунотерапия	+
в	поддерживающая лучевая терапия	
г	поддерживающая таргетная терапия	

15. У пациентов с местнораспространенным НМРЛ в удовлетворительном состоянии (ЕСОГ 0-1) наиболее эффективна:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дистанционная лучевая терапия	
б	брахитерапия	
в	синхронная химиолучевая терапия	+
г	последовательная химиолучевая терапия	

16. Абсолютные общие противопоказания к проведению ЛТ при местнораспространенном НМРЛ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	острый инфаркт миокарда	+
б	острое нарушение мозгового кровообращения	+
в	некорригируемая коагулопатия	+
г	декомпенсированная и терминальная полиорганная недостаточность	+
д	язвенная болезнь желудка	
е	активный туберкулёз лёгких	+

17. Послеоперационная лучевая терапия при НМРЛ показана при статусе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	N0	
б	N1	
в	N2	+
г	N3	+

18. Хирургический метод в тримодальном лечении больных ШВ стадией НМРЛ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	улучшает выживаемость	
б	ухудшает выживаемость	
в	не влияет на выживаемость	+
г	улучшает качество жизни	

19. Наиболее распространенной схемой химиотерапии при синхронной ХЛТ местнораспространенного НМРЛ является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотекан	
б	паклитаксел/ карбоплатин	+
в	блеомицин	
г	ифосфамид	

20. Сочетание ЛТ/ХЛТ с таргетным лечением при местнораспространенном НМРЛ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокоэффективно и является стандартом	
б	недостаточно изучено и повышает токсичность	+
в	улучшает качество жизни	
г	приводит к полному излечению	

21. Опухолевые стенозы бронхов и трахеи по механизму развития:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обтурационные	+
б	стагнационные	
в	компрессионные	+
г	смешанные	+
д	селекционные	

22. Брахитерапия может производиться со следующими вариантами мощности дозы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкая	+
б	высокая	+
в	средняя	+
г	импульсная	+
д	сверхнизкая	+
е	сверхвысокая	

23. В торакальной онкологии используются следующие основные методы брахитерапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	интраоперационная	+
б	внутриканевая	+
в	внутриполостная	
д	внутрипросветная	+

24. Допустимым пределом частоты осложнений, без повреждений IV-V степени тяжести, определенным рекомендациями Минздрава РФ, считается 5

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1%	
б	3%	
в	5%	+
г	15%	
д	35%	

25. Радиационно-индуцированный (постлучевой) пневмофиброз развивается через:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2-3 недели	
б	2-3 месяца	
в	6-24 месяца	+
г	5-6 лет	

26. В течение первых 3 лет контрольные КТ органов грудной полости выполняются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	каждую неделю	
б	каждый месяц	
в	каждые 3-4 месяца	+
г	каждый год	
д	каждые 2 года	

Список литературы

1. Арсеньев А.И., Аристидов Н.Ю., Барчук А.С., Канаев С.В. Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком лёгкого // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 398-402.
2. Арсеньев А.И., Барчук А.А., Левченко Е.В. и др. Комбинированный эндоскопический контроль эффективности лечения злокачественных опухолей трахеи и/или бронхов с использованием аутофлуоресцентной спектроскопии // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 548-551.
3. Аскеров Н.М., Зейналов Р.С., Мусаев И.Н., Кязимов К.И. Эффективность химиолучевой терапии у больных немелкоклеточным раком лёгкого IIIA стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т. 1, № 37. – С. 61-63.
4. Борщеговская П.Ю., Розанов В.В., Студеникин Ф.Р. Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом: учебное пособие. – Москва: ООП физического факультета МГУ, 2019. – 78 с.
5. Гладылина И.А., Шабанов М.А., Кравец О.А. и др. Постлучевые повреждения легких // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2020. – Т. 3, № 2. – С. 9-18. DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-9-18.
6. Деньгина Н.В. Оптимальные схемы химиолучевого лечения немелкоклеточного рака лёгкого III стадии (обзор литературы) // Поволжский онкол. вестник. – 2015. – № 2. – С. 74-79.
7. Канаев С.В. Принципы обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 1-8.
8. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология: национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 704 с.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 252 с.
10. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами: учебное пособие. – Москва: НИЯУ МИФИ, 2011. – 500 с.
11. Котеров А.Н. Перспективы учета «эффекта свидетеля» при оценке радиационных рисков // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – Т. 1, № 5. – С. 7-19.
12. Литтл Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям // Радиационная биология. Радиэкология. – 2007. – Т. 47, № 3. – С. 262-272.
13. Панкратов А.Е., Деньгина Н.В. Облучение лимфатических коллекторов при немелкоклеточном раке легкого: широкое, избирательное или никакого? // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 22-25.
14. Рагулин Ю.А. Современное состояние проблемы послеоперационной лучевой терапии рака лёгкого // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 68-72.

15. Русаков М.А. Эндоскопическая хирургия опухолевых и рубцовых стенозов трахеи и бронхов. – Москва: Российский научный центр хирургии РАМН., 2000. – 92 с.

16. Смирнова М.В. Механизмы, роли и перспективы учета эффекта свидетеля в радиобиологии и медицине // Естественные и технические науки. – 2019. – № 6. – С. 159-164.

17. Столбовой А.В., Залялов И.Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – № 6. – С. 88-96. doi: 10.17116/onkolog20165688-96.

18. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374(9687). – P. 379-386.

19. Altorki N.K., McGraw T.E., Borczuk A.C. et al. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol*. – 2021. – Vol. 22(6). – P. 824-835. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00149-2.

20. Amugongo L.M., Osorio E.V., Green A. et al. Early prediction of tumour response to radiotherapy in NSCLC patients // *Phys. Med. Biol*. – 2021. – Vol. 66(22). doi: 10.1088/1361-6560/ac2f88.

21. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363(9422). – P. 1665-1672. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.

22. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med*. – 2017. – Vol. 377(20). – P. 1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.

23. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC // *N. Engl. J. Med*. – 2018. – Vol. 379(24). – P. 2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.

24. 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. – Vol. 79 (4). – P. 1112-1116. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.041>.

25. Aupérin A., Le Péchoux C., Pignon J.P. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients // *Ann. Oncol*. – 2006. – Vol. 17(3). – P. 473-483.

26. Aupérin A., Le Pechoux C., Rolland E. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol*. – 2010. – Vol. 13 (28). – P. 2181-2190. DOI: <https://doi.org/10.1200/ICO.2009.26.2543>.

27. Aznar M.C., Carrasco de Fez P., Corradini S. et al. ESTRO-ACROP guideline: Recommendations on implementation of breath-hold techniques in radiotherapy // *Radiother. Oncol*. – 2023. – Vol. 185. – P. 109734. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109734.

28. Ball D., Bishop J., Smith J. et al. A randomised phase III study of

accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multi-centre trial // *Radiother. Oncol.* – 1999. – Vol. 52(2). – P. 129-136. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00093-6. PMID: 10577698.

29. Bao S., Wu Q., McLendon R.E. et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 756-760.

30. Bard M., Amelink A., Skurichina M. et al. Optical spectroscopy for the classification of malignant lesions of the bronchial tree // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 995-1001.

31. Baumann M., Herrmann T., Koch R. et al. CHARTWEL-Bronchus study-group. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100(1). – P. 76-85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.

32. Bauman J.E., Karam S.D., Nishio M. et al. 1056P Durvalumab (D) in combination with chemoradiotherapy (CRT) in solid tumours: Phase I CLOVER study // *Annals of Oncology.* – 2020. – Vol. 31(4). – P. 645-671. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1176.

33. Bearz A., Minatel E., Rumeileh I.A. et al. Concurrent chemoradiotherapy with tomotherapy in locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a phase I, docetaxel dose-escalation study, with hypofractionated radiation regimen // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 513. doi: 10.1186/1471-2407-13-513.

34. Belani C.P. Choy H., Bonomi P. et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5883-5891.

35. Belderbos J., Uitterhoeve L., van Zandwijk N. et al. EORTC LCG and RT Group. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973) // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43(1). – P. 114-121. doi: 10.1016/j.ejca.2006.09.005.

36. Berkovic P., Paelinck L., Lievens Y. et al. Adaptive radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer, can we predict when and for whom? // *Acta Oncol.* – 2015. – Vol. 54(9). – P. 1438-1444. doi: 10.3109/0284186X.2015.1061209.

37. Beyreuther E., Brand M., Hans S. et al. Feasibility of proton FLASH effect tested by zebrafish embryo irradiation // *Radiother. Oncol.* – 2019. – Vol. 139. – P. 46-50.

38. Beyzadeoglu M., Ozyigit G., Ebruli C. *Basic Radiation Oncology.* –Berlin-Heidelberg: Springer, 2020. – 575 p. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-11666-7>.

39. Bezjak A., Rumble R.B., Rodrigues G. et al. Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* – 2012. – Vol. 24(7). – P. 508-520. doi: 10.1016/j.clon.2012.05.007.

40. Bhalla N., Brooker R., Brada M. Combining immunotherapy and

radiotherapy in lung cancer // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10(13). – S1447-S1460. doi: 10.21037/jtd.2018.05.107.

41. 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. – Vol. 2(2). – P. 1-5.

42. Billiet C., Dealuwe H., Peeters S. et al. Corrigendum to «Modern postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A metaanalysis» // *Radiotherapy and Oncology.* – 2014. – Vol. 113(2). – P. 300-301.

43. 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. – Vol. 89(2). – 360-367. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.09.052.

44. Bogart J.A. Split-Course Radiotherapy for Poor-Risk Stage III Lung Cancer: Striking the Right Balance or History Regurgitated? // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2011. – Vol. 6(6). – P. 975-977.

45. Borman P.T.S., Tijssen R.H.N., Bos C. et al. Characterization of imaging latency for real-time MRI-guided radiotherapy // *Phys. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 63(15). – P. 155023. doi: 10.1088/1361-6560/aad2b7. PMID: 29995645.

46. Brada M., Forbes H., Ashley S., Fenwick J. Improving Outcomes in NSCLC: Optimum Dose Fractionation in Radical Radiotherapy Matters // *J. Thorac. Oncol.* – 2022. – Vol. 17(4). – P. 532-543. doi: 10.1016/j.jtho.2022.01.006.

47. Bradley J., Graham M.V., Winter K. et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61. – P. 318-328.

48. Bradley J.D., Bae K., Graham M.V. et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117 // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(14). – P. 2475-2480. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1205.

49. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. Standard-dose versus high-dose conformal radio-therapy 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. – Vol. 16(2). – P. 187-199.

50. Bradley J.D., Hu C., Komaki R.R., Masters G.A. et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38(7). – P. 706-714. doi: 10.1200/JCO.19.01162.

51. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 123-135.

52. Bral S., Duchateau M., Versmessen H. et al. Toxicity report of a phase 1/2 dose-escalation study in patients with inoperable, locally advanced nonsmall cell lung

- cancer with helical tomotherapy and concurrent chemotherapy // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116(1). – P. 241-250. doi: 10.1002/cncr.24732.
53. Breen W.G., Leventakos K., Dong H., Merrell K.W. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy // *J. Thorac. Dis.* – 2020. – Vol. 12(11). P. 7011-7023. doi: 10.21037/jtd-2019-cptn-07.
54. Brower J.V., Amini A., Chen S. et al. Improved survival with dose-escalated radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of the National Cancer Database // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27(10). – P. 1887-1894. doi:10.1093/annonc/mdw276.
55. Brown S., Banfill K., Aznar M.C. et al. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer // *Br. J. Radiol.* – 2019. – Vol. 92(1104). – P. 20190524. doi: 10.1259/bjr.20190524.
56. Brunsvig P.F., Kyte J.A., Kersten C. et al. Telomerase peptide vaccination in NSCLC: a phase II trial in stage III patients vaccinated after chemoradiotherapy and an 8-year update on a phase I/II trial // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17(21). – P. 6847-6857. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1385.
57. Budhina M., Skrk J., Smid L. et al: Tumor cell repopulating in the rest interval of split-course radiation treatment // *Straltherapie*. – 1980. – Vol. 156. – P. 402.
58. Burdett S., Rydzewska L., Tierney J.F., Fisher D.J. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer // *Lung Cancer*. – 2013. – Vol. 80. – P. 350-352.
59. Burdett S., Rydzewska L., Tierney J. et al. On behalf of the PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016, Issue 10. Art. No.: CD002142. DOI: 10.1002/14651858.CD002142.pub4.
60. Buschke F. Conclusion of the symposium on protraction and fractionation. 45th Ann Meeting of the American Radium Society, San Francisco, California // *Am. J. Roentgenol.* – 1963. – Vol. 91. – P. 61.
61. Cannon D.M., Mehta M.P., Adkison J.B. et al. Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(34). P. 4343-4348. doi: 10.1200/JCO.2013.51.5353.
62. Casas F., Viñolas N., Ferrer F. et al. Long-term results of a phase II trial of induction paclitaxel-carboplatin followed by concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel and consolidation paclitaxel-carboplatin in stage III non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6(1). – P. 79-85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200e563.
63. 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. – Vol. 32(11). – P. 443-448. doi: 10.1093/jjco/hyf102.
64. Chang J.Y., Verma V., Li M. et al. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3(8). – P. 172032. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2032.
65. Chansky K., Detterbeck F., Nicholson A.G. et al. 3, IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. The

IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – Vol. 12(7). – P. 1109-1121.

66. Chargari C., Riet F., Mazevet M. et al. Complications of thoracic radiotherapy / *Presse Med.* – 2013. – Vol. 9 (2). – P. 342-351. doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.012.

67. 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. – Vol. 27(3). – P. 169-175. doi: 10.1016/s0169-5002(99)00102-6.

68. Chen C.P., Weinberg V.K., Jahan T.M. et al. Implications of delayed initiation of radiotherapy: accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6(11). – P. 1857-1864. doi: 10.1097/JTO.0b013e318229a41e.

69. Chen M., Bao Y., Ma H.L. et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced nonsmall cell lung cancer: a prospective randomized study // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 371819.

70. Chen Z., Wu Z., Ning W. Advances in Molecular Mechanisms and Treatment of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis // *Transl. Oncol.* – 2019. – Vol. 12(1). – P. 162-169. doi: 10.1016/j.tranon.2018.09.009.

71. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D. et al. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10(1). – P. 148-155.

72. Cox J.D., Azarnia N., Byhardt R.W. et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III nonsmallcell lung carcinoma: report of the Radiation Therapy Oncology Group 83-11 // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1543-1555.

73. Cox J.D., Pajak T.F., Asbell S. et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small-cell lung carcinoma of the lung: Analysis of 1,244 cases from three Radiation Therapy Oncology Group trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol. 27. – P. 493-498.

74. Cox J.D. Are the results of RTOG 0617 mysterious? // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 82(3). – P. 1042-1044.

75. Curran W.J., Paulus R., Langer C.J. et al. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410 // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103(19). – P. 1452-1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.

76. Curtis S.B. Track structure in biological models / *Adv. Space Res.* – 1986. – Vol. 6(11). – P. 179-185. doi: 10.1016/0273-1177(86)90290-5.

77. D'Andrea M.A., Reddy G.K. Systemic Effects of Radiation Therapy-Induced Abscopal Responses in Patients with Advanced Lung Cancer / *Oncology.* – 2021. – Vol. 99(1). – P. 1-14. doi: 10.1159/000510287.

78. 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. – Vol. 12(5). – P. 471-478. doi: 10.1016/j.brachy.2012.10.007.
79. de Dios N.R., Sanz X., Foro P. et al. Accelerated hypofractionated radiation therapy (AHRT) for non-small-cell lung cancer: can we leave standard fractionation? / *Clin. Transl. Oncol.* 2017. – Vol. 19(4). – P. 440-447. doi: 10.1007/s12094-016-1544-7.
80. De Leyn P., Dooms C., Kuzdzal J. et al. Revised ESTS guidelines for pre-operative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45(5). – P. 787-798. doi: 10.1093/ejcts/ezu028.
81. Demaria S., Ng B., Devitt M.L. et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated / *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 58. – P. 862-870.
82. Demaria S., Golden E.B., Formenti S.C. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy / *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol. 1(9). – P. 1325-1332.
83. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M. et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24(7). – P. 1057-1063.
84. De Ruyscher D., Faivre-Finn C., Moeller D. et al. Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 124(1). – P. 1-10. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.003.
85. De Ruyscher D., van Baardwijk A., Wanders R. et al. Individualized accelerated isotoxic concurrent chemo-radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: 5-Year results of a prospective study // *Radiother. Oncol.* – 2019. – Vol. 135. – P. 141-146. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.009.
86. Dillman R.O., Seagren S.L., Propert K.J. et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 940-945.
87. Dillman R.O., Herndon J., Seagren S.L. et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1210-1215.
88. Dou H., Jiang S., Yang Z. et al. Design and validation of a CT-guided robotic system for lung cancer brachytherapy // *Med. Phys.* – 2017. – 44(9). – P. 4828-4837. doi: 10.1002/mp.12435.
89. Douillard J., Rosell R., De Lena M. et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72. – P. 695-701.
90. Duan C., Chaovalitwongse W.A., Bai F. et al. Sensitivity analysis of FDG

PET tumor voxel cluster radiomics and dosimetry for predicting mid-chemoradiation regional response of locally advanced lung cancer // *Phys. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 65(20). – P. 205007. doi: 10.1088/1361-6560/abb0c7.

91. Dubben H.H., Krüll A., Beck-Bornholdt H.P. Split-course radiotherapy: where do we stand? // *Strahlenther Onkol.* – 2001. – Vol. 177(5). – P. 227-239. doi: 10.1007/pl00002402.

92. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape / *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol. 3(11). – P. 991-998. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

93. Durm G.A., Jabbour S.K., Althouse S.K. et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179 / *Cancer.* – 2020. – Vol. 126(19). – P. 4353-4361. doi: 10.1002/cncr.33083.

94. Eberhardt W.E.E., Pöttgen C., Gauler T.C. et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE) // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(35). – P. 4194-4201.

95. Eberhardt W.E., De Ruyscher D., Weder W. et al. Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer / *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(8). – P. 1573-1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187.

96. Ellis F. Dose, time, and fractionation: A clinical hypothesis // *Clin. Radiol.* – 1969. – Vol. 20. – P. 1-7.

97. 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. – Vol. 24(3). – P. 348-352. doi: 10.1183/09031936.04.00114902.

98. Espenel S., Chargari C., Blanchard P. et al. Practice changing data and emerging concepts from recent radiation therapy randomised clinical trials / *Eur. J. Cancer.* – 2022. – Vol. 171. – P. 242-258. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.038.

99. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2022. – Vol. 20(5). – P. 497-530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.

100. Evison M., Clive A., Castle L. et al. Resectable clinical N2 non-small cell lung cancer; what is the optimal treatment strategy? An update by the British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – Vol. 12(9). – 1434-1441.

101. Ezer N., Smith C.B., Galsky M.D. et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer // *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 112(2). – P. 272-278. doi: 10.1016/j.radonc.2014.07.014.

102. Fairchild A., Harris K., Barnes E. et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(24). – P. 4001-4011. doi: 10.1200/JCO.2007.15.3312.

103. Fan Y., Paliwal B. Analyzing the fractionation and dose-rate effect in

- radiotherapy with kinetic cell killing model (WIP) / AAPM. – 2003. – Meeting (San Diego, CA).
104. Favaudon V., Caplier L., Monceau V. et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6. – P. 245-293. doi: 10.1126/scitranslmed.3008973.
105. Feddock J., Arnold S.M., Shelton B.J., Sinha P. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85(5). – P. 1325-1331.
106. Feldmann H.J. Split-course radiotherapy or treatment interruption // *Strahlenther Onkol.* – 2000. – Vol. 176(10). – P. 458-461. doi: 10.1007/pl00002310.
107. Feng M., Kong F.M., Gross M. et al. Using fluorodeoxyglucose positron emission tomography to assess tumor volume during radiotherapy for non-small-cell lung cancer and its potential impact on adaptive dose escalation and normal tissue sparing // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 73(4). – P. 1228-1234. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.054.
108. 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. – Vol. 149(3). – P. 718-725. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.11.003.
109. Fleming C., Cagney D.N., O'Keeffe S. et al. Normal tissue considerations and dose-volume constraints in the moderately hypofractionated treatment of non-small cell lung cancer // *Radiother. Oncol.* – 2016. – Vol. 119(3). – P. 423-431. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.013.
110. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N. et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378(21). – P. 1976-1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078.
111. Formenti S.C., Rudqvist N.P., Golden E. et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade // *Nat. Med.* – 2018. – Vol. 24(12). – P. 1845-1851. doi: 10.1038/s41591-018-0232-2.
112. Foster C.C., Sher D.J., Rusthoven C.G. et al. Overall survival according to immunotherapy and radiation treatment for metastatic non-small-cell lung cancer: a National Cancer Database analysis // *Radiat. Oncol.* 2019. – Vol. 14(1). – P. 18. doi: 10.1186/s13014-019-1222-3.
113. Fowler J.F. Practical Time-Dose Evaluations, or How to Stop Worrying and Learn to Love Linear Quadratics / Levitt S.H., Purdy J.A., Perez C.A., Vijayakumar S. Technical Basis of Radiation Therapy // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2006. – P. 3-31.
114. Fowler J.F., Lindstrom M.J. Loss of local control with prolongation in radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol. 23. – P. 457-467.
115. Fowler J.F., Chappell R. Non-small-cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2000. – 46(2). – P. 516-517. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00364-8.

116. Fox J., Ford E., Redmond K. et al. Quantification of tumor volume changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74(2). – P. 341-348. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.063.
117. Früh M., Betticher D.C., Stupp R. et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01) // *J. Thorac. Oncol.* – 2019. – Vol. 14(1). – P. 115-123. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.011.
118. Fuks Z., Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response // *Cancer Cell.* – 2005. – Vol. 8. – P. 89-91. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.07.014>.
119. Furuse K., Fukuoka M., Kawahara M. et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2692-2699.
120. 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. – Vol. 1(4). – P. 204-210. doi: 10.1016/S1538-4721(02)00098-3.
121. Giaccone G., Bazhenova L.A., Nemunaitis J. et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51(16). – P. 2321-2329. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.035.
122. Giraud P., Antoine M., Larrouy A. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48. – P. 1015-1024.
123. 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. – Vol. 14(5). – P. 655-661. doi: 10.1016/j.brachy.2015.04.005.
124. Golden E.B., Chhabra A., Chachoua A. et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16(7). – P. 795-803. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00054-6.
125. Golden E.B., Frances D., Pellicciotta I. et al. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death // *Oncoimmunology.* – 2014. – 3:e28518. doi: 10.4161/onci.28518.
126. Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr., Lee J.J. et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17(12). – P. 1672-1682. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30532-0.
127. Gomez D.R., Tang C., Zhang J. et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37(18). – P. 1558-1565. doi: 10.1200/JCO.19.00201.

128. Gray J.E., Villegas A., Daniel D. et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC // *J. Thorac. Oncol.* – 2020. – Vol. 15(2). – P. 288-293. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.002.
129. Guarnaschelli J.N., Jose B.O. Palliative high-dose-rate endobronchial brachytherapy for recurrent carcinoma: The University of Louisville experience // *J. Palliat. Med.* – 2010. – Vol. 13(8). – P. 981-989. doi: 10.1089/jpm.2009.0411.
130. Guckenberger M., Wilbert J., Richter A. et al. Potential of adaptive radiotherapy to escalate the radiation dose in combined radiochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 79(3). – P. 901-908. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.050.
131. Guckenberger M., Richter A., Wilbert J. et al. Adaptive radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer does not underdose the microscopic disease and has the potential to increase tumor control // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81(4): e275-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.067.
132. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
133. Guerrero M., Li X.A. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy // *Phys. Med. Biol.* – 2004. – Vol. 49. – P. 4825-4835. doi: 10.1088/0031-9155/49/20/012.
134. Haas-Kogan D., Indelicato D., Paganetti H. et al. National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children: Considerations Regarding Brainstem Injury // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2018. – Vol. 101(1). – P. 152-168. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.013.
135. Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C. et al. Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(35). – P. 5755-5760. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7840.
136. Haslett K., Bayman N., Franks K. et al. Isotoxic Intensity Modulated Radiation Therapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Feasibility Study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2021. – Vol. 109(5). – P. 1341-1348. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.040.
137. Hattu D., Mannens J., Öllers M. et al. A traffic light protocol workflow for image-guided adaptive radiotherapy in lung cancer patients // *Radiother. Oncol.* – 2022. – Vol. 175. – P. 152-158. doi: 10.1016/j.radonc.2022.08.030.
138. Hayakawa K., Niibe H., Saito Y. et al. Split-course radiation therapy in non-small cell lung cancer / *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* – 1992. – Vol. 52(5). – P. 653-659.
139. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13(1). P. 8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
140. Hepel J.T., Leonard K.L., Safran H. et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Boost After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small

- Cell Lung Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 96(5). – P. 1021-1027. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.032.
141. Herbst R.S., Majem M., Barlesi F. et al. COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40(29). – P. 3383-3393. doi: 10.1200/JCO.22.00227.
142. Higgins K.A., O'Connell K., Liu Y. et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. Journal. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 97(1). – P. 128-137.
143. Holsti L.R. Clinical experience with split-course radiotherapy. A randomized clinical trial // *Radiology.* – 1969. – Vol. 92. – P. 591-596.
144. Holsti L.R., Mattson K. A randomized study of split-course radiotherapy of lung cancer: long term results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1980. – Vol. 6. – P. 977-981.
145. Hornsey S., Alper T. Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation // *Nature.* – 1966. – Vol. 210. – P. 212-213. doi: 10.1038/210212a0.
146. Huber R.M., Fischer R., Häutmann H. et al. Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionations schedules // *Chest.* – 1995. – Vol. 107(2). – P. 463-470. doi: 10.1378/chest.107.2.463.
147. Hughes J.R., Parsons J.L. FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(18). – P. 6492. doi: 10.3390/ijms21186492.
148. International Atomic Energy Agency. Radiotherapy in cancer care: facing the global challenge. Edited by: e. Rosenblatt, e. Zubizarreta. Non-serial Publications. –Vienna: IAEA, 2017. IAEAL 17-01089.
149. Iyengar P., Wardak Z., Gerber D.E. et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4(1). – P. e173501. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3501.
150. Iyengar P., Zhang-Velten E., Court L. et al. Accelerated Hypofractionated Image-Guided vs Conventional Radiotherapy for Patients With Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer and Poor Performance Status: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2021. – Vol. 7(10). – P. 1497-1505. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3186.
151. Jabbour S.K., Berman A.T., Decker R.H. et al. Phase 1 Trial of Pembrolizumab Administered Concurrently With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6(6). – P. 848-855. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6731.
152. Jan N., Guy C., Reshko L.B., Hugo G.D., Weiss E. Lung and Heart Dose Variability During Radiation Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 98(3). – P. 683-690. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.227.
153. Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M. Cardiac complications

of thoracic irradiation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61(23). – P. 2319-2328. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.090.

154. Johnstone D.W., Byhardt R.W., Ettinger D., Scott C.B. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54(2). – P. 365-369. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02943-7.

155. Kaidar-Person O., Chen R. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A Practical Guide / Zeman E.M. The History and Radiobiology of Hypofractionation // Springer International Publishing AG. – 2018. – P. 1-32.

156. Kaster T.S., Yaremko B., Palma D.A., Rodrigues G.B. Radical-intent hypofractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature // *Clin. Lung Cancer.* – 2015. – Vol. 16(2). – P. 71-79. doi: 10.1016/j.clcc.2014.08.002.

157. Katakami N., Tada H., Mitsudomi T. et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903) // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118(24). – P. 6126-6135. doi: 10.1002/cncr.26689.

158. Karam S.D., Horne Z.D., Hong R.L., McRae D. Dose escalation with stereotactic body radiation therapy boost for locally advanced non small cell lung cancer // *Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 179.

159. Kavanaugh J., Roach M., Ji Z., Fontenot J., Hugo G.D. A method for predictive modeling of tumor regression for lung adaptive radiotherapy // *Med. Phys.* – 2021. – Vol. 48(5). – P. 2083-2094. doi: 10.1002/mp.14529.

160. 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. – Vol. 48(3). – P. 697-702. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00693-3.

161. Kelly K., Chansky K., Gaspar L.E. et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023 // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(15). – P. 2450-2456. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4824.

162. Kelly K., Chansky K., Gaspar L.E. et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023 / *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(15). – P. 2450-2456. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4824.

163. Knap M.M., Hoffmann L., Nordsmark M., Vestergaard A. Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients // *Acta Oncol.* – 2010. – Vol. 49(7). – P. 1077-1084. doi: 10.3109/0284186X.2010.498434.

164. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M. et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial //

JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3(10). – P. 1358-1365. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0982.

165. Kramer G.W., Wanders S.L., Noordijk E.M. et al. Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer / J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23(13). – P. 2962-2970. doi: 10.1200/JCO.2005.01.685.

166. Kwint M., Conijn S., Schaake E. et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy // Radiother. Oncol. – 2014. – Vol. 113(3). – P. 392-397. doi: 10.1016/j.radonc.2014.10.009.

167. Lally B., Zelterman D., Colasanto J. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 2998-3006.

168. 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. – Vol. 58(3). P. 257-268. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00345-5. PMID: 11230886.

169. Lauber K., Ernst A., Orth M. et al. Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy / Front Oncol. – 2012. – Vol. 2. – P. 116.

170. Lee D., Hu Y.C., Kuo L. et al. Deep learning driven predictive treatment planning for adaptive radiotherapy of lung cancer // Radiother. Oncol. – 2022. – 169. – P. 57-63. doi: 10.1016/j.radonc.2022.02.013.

171. Lee Y.H., Kim Y.S., Lee H.C. et al. Tumour volume changes assessed with high-quality KVCT in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy // Br. J. Radiol. – 2015. – Vol. 88(1052):20150156. doi: 10.1259/bjr.20150156.

172. Lehman M. Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. What is the optimal radiation dose and fractionation schedule for good performance status patients with inoperable stage III NSCLC undergoing curative therapy? Cited 2017 Sep 24. Available online: <http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=146538>

173. Le Pechoux C., Pourel N., Barlesi F. et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial / Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 23(1). – P. 104-114. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9.

174. Li R., Yu L., Lin S. et al. Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF) // Radiation Oncology. – 2016. – Vol. 11. – P. 124-131. DOI 10.1186/s13014-016-0698-3.

175. Li S., Miyamoto C., Wang B. et al. A unified multi-activation (UMA) model of cell survival curves over the entire dose range for calculating equivalent doses in stereotactic body radiation therapy (SBRT), high dose rate brachytherapy (HDRB), and stereotactic radiosurgery (SRS) / Med. Phys. – 2021. – Vol. 48(4). – P. 2038-2049. doi:10.1002/mp.14690.

176. Liang J., Bi N., Wu S. et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small

- cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(4). – P. 777-783. doi: 10.1093/annonc/mdx009.
177. Liao Z., Lee J.J., Komaki R. et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *Journal of Clinical Oncology.* – 2018. – Vol. 36(18). – P. 1813-1822.
178. Lim G., Bezjak A., Higgins J. et al. Tumor regression and positional changes in non-small cell lung cancer during radical radiotherapy // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6(3). – P. 531-536. doi: 10.1097/JTO.0b013e31820b8a52.
179. Lin S.H., Lin Y., Yao L. et al. Phase II Trial of Concurrent Atezolizumab With Chemoradiation for Unresectable NSCLC // *J. Thorac. Oncol.* – 2020. – Vol. 15(2). – P. 248-257. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.024.
180. Lin Q., Liu Y.E., Ren X.C. et al. Dose escalation of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy (at 3 Gy/fraction) with concurrent vinorelbine and carboplatin chemotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase I trial // *Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 8(1):201. doi: 10.1186/1748-717X-8-201.
181. Lind J.S., Senan S., Smit E.F. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.- 30(8). – P. e104-108. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4552.
182. Liu M., Cai X., Zeng Y. EP1.04-28 The abscopal effects of the combination of radiotherapy and GM-CSF for patients with metastatic thoracic cancers // *J. Thorac. Oncol.* – 2019. – Vol. 14(10). – P. S980.
183. Ma C., Tian Z., Wang R. et al. A prediction model for dosimetric-based lung adaptive radiotherapy // *Med. Phys.* – 2022. – Vol. 49(10). – P. 6319-6333. doi: 10.1002/mp.15714.
184. Macbeth F.R., Abratt R.P., Cho K.H., Stephens R.J., Jeremic B. International Atomic Energy Agency. Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 82(2). – P. 123-131. doi: 10.1016/j.radonc.2006.12.006.
185. Maciejewski B., Withers H., Taylor J. et al: Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulating // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1987. – Vol. 13. – P. 41.
186. 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. – Vol. 173(5). – P. 271-280.
187. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* – 1998. – Vol. 352 (9137). – P. 1384-1385.
188. Machtay M., Hsu C., Komaki R. et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience // *J. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63(3). – P. 667-671. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.037.

189. 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.004.

190. Mackillop W.J., Bates J.H., O'Sullivan B., Withers H.R. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 34(1). – P. 243-250.

191. Maguire J., O'Rourke N., McNememin R., Peedell C., Snee M., Kelly V., Khan I. S95 SOCCAR: Internationally Resonant Results from a Randomised Trial Based on UK Clinical Practise // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. A47. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202678.101>.

192. Maguire J., Khan I., McMenemin R. et al. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status // *Eur. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 50(17). – P. 2939-2949. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.009.

193. Mahasittiwat P., Yuan S., Xie C. et al. Metabolic Tumor Volume on PET Reduced More than Gross Tumor Volume on CT during Radiotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with 3DCRT or SBRT // *J. Radiat. Oncol.* 2013. – Vol. 2(2). – P. 191-202. doi: 10.1007/s13566-013-0091-x.

194. Mallick I., Sharma S.C., Behera D., Ghoshal S., Oinam A.S. 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. – Vol. 2(3). – P. 119-125. doi: 10.4103/0973-1482.27586.

195. Manapov F., Kenndoff S., Käsmann L. NICOLAS, DETERRED and KEY-NOTE 799: focus on escalation of conventionally fractionated chemoradiotherapy by immune checkpoint inhibition in unresectable stage III non-small cell lung cancer / *Transl. Lung Cancer Res.* – 2022. – Vol. 11(4). – P. 702-705. doi: 10.21037/tlcr-21-950.

196. Matsuura K., Kimura T., Kashiwado K. et al. Results of a preliminary study using hypofractionated involved-field radiation therapy and concurrent carboplatin/paclitaxel in the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer / *Int. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 14(5). – P. 408-415. doi: 10.1007/s10147-009-0889-0.

197. Mauguén A., Le Péchoux C., Saunders M.I. et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis / *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30(22). – P. 2788-2797. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6677.

198. Mauguén A., Pignon J.P., Burdett S. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: A re-analysis of meta-analyses of individual patients' data // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 619-626.

199. McAleer M.F., Moughan J., Byhardt R.W., Cox J.D., Sause W.T., Komaki R. Does response to induction chemotherapy predict survival for locally advanced

non-small-cell lung cancer? Secondary analysis of RTOG 8804/8808 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76(3). – P. 802-808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.053.

200. McElnay P.J., Choong A., Jordan E. et al. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70(8). – P. 764-768.

201. McWilliam A., Kennedy J., Hodgson C. et al. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 9(85). – P. 106-113.

202. Meng L., Xu J., Ye Y., Wang Y., Luo S., Gong X. The Combination of Radiotherapy With Immunotherapy and Potential Predictive Biomarkers for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Patients / *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 723609. doi: 10.3389/fimmu.2021.723609.

203. Meng Y., Luo W., Xu H. et al. Adaptive intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage III non-small cell lung cancer: Is a routine adaptation beneficial? // *Radiother. Oncol.* – 2021. – Vol. 158. – P. 118-124. doi: 10.1016/j.radonc.2021.02.019.

204. Merlotti A., Bruni A., Borghetti P. et al. Sequential chemo-hypofractionated RT versus concurrent standard CRT for locally advanced NSCLC: GRADE recommendation by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) // *Radiol. Med.* – 2021. – Vol. 126(8). – P. 1117-1128. doi: 10.1007/s11547-021-01362-8.

205. Metcalfe S.K., Milano M.T., Bylund K. et al. Split-course palliative radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer / *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 185-190. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c6eb20.

206. Mezquita L., Auclin E., Ferrara R. et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer / *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4(3). – P. 351-357. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.

207. Million R.R., Zimmerman R.C. Evaluation of University of Florida split-course technique for various head and neck squamous cell carcinomas // *Cancer.* – 1975. – Vol. 35. – P. 1533.

208. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A. et al. Post-Operative Radiotherapy (PORT) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10 (3). – P. 462-471.

209. Mitchell P., Thatcher N., Socinski M.A. et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(6). – P. 1134-1142. doi: 10.1093/annonc/mdv104.

210. Miyamoto S., Nomura R., Sato K. et al. Nivolumab and stereotactic radiotherapy for the treatment of patients with Stage IV non-small-cell lung cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 49(2). – P. 160-164. doi: 10.1093/jjco/hyy171.

211. Møller D.S., Lutz C.M., Khalil A.A. et al. Survival benefits for non-small cell lung cancer patients treated with adaptive radiotherapy // *Radiother. Oncol.* – 2022. – Vol. 168. – P. 234-240. doi: 10.1016/j.radonc.2022.01.039.

212. Muto M., Sgambato A., Maione P., Spagnuolo A., Gridelli C. Locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): The potential role of concurrent immunotherapy and radiotherapy / *J. Transl. Sci.* – 2021. – Vol. 7. – P. 1-9. doi: 10.15761/JTS.1000437.
213. Myrdal G., Lambe M., Hillerdal G. et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59(1). – P.45-49.
214. Nadeem S., Zhang P., Rimmer A., Sonke J.J., Deasy J.O., Tannenbaum A. LDeform: Longitudinal deformation analysis for adaptive radiotherapy of lung cancer // *Med. Phys.* – 2020. – Vol. 47(1). – P. 132-141. doi: 10.1002/mp.13907.
215. O'Rourke N., Roqué I. Figuls M., Farré Bernadó N., Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 16(6). – P. CD002140. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3.
216. Ottosson W., Rand Momsen N.C., Fortin Jørgensen S. et al. PD-0232 Large intra-fractional tumor position variations in deep-inspiration breath-hold lung SBRT // *Radiother. Oncol.* – 2022. – Vol. 170. – P. 192-193. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(22\)02787-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(22)02787-6).
217. Overgaard J., Hjelm-Hansen M., Johansen L. et al: Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx // *Acta Oncol.* – 1988. – Vol. 27. – P. 147.
218. 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.
219. Palma D.A., Chen H., Bahig H. et al. Assessment of precision irradiation in early non-small cell lung cancer and interstitial lung disease (ASPIRE-ILD): study protocol for a phase II trial // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 1206. doi: 10.1186/s12885-019-6392-8.
220. Palma D.A., Olson R., Harrow S. et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38(25). – P. 2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818.
221. Park C., Papiiez L., Zhang S., Story M., Timmerman R.D. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 70. – P. 847-852.
222. Park H.J., Griffin R.J, Hui S., Levitt S.H., Song C.W. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in Ablative Hypofractionated Radiotherapy (SBRT and SRS) // *Radiat. Res.* – 2012. – Vol. 177(3). – P. 311-327.
223. Patel S.H., Ma Y., Wernicke A.G., Nori D et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer // *Lung Cancer.* – 2014. – Vol. 84. – P. 156-160.
224. 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. – Vol. 21(5). – P. 677-681. doi: 10.1093/icvts/ivv242.
225. Paz-Ares L., Horn L., Borghaei H. et al. Phase III, randomized trial

(CheckMate057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. LBA109.

226. Perez C.A., Bauer M., Edelstein S. (1986) Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1986. – Vol. 12. – P. 539-547.

227. Perez C.A., Pajak T.F., Rubin P. et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group // *Cancer.* – 1987. – Vol. 59. – P. 1874-1881.

228. Peters S., Felip E., Dafni U. et al. Progression-Free and Overall Survival for Concurrent Nivolumab With Standard Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Stage IIIA-B NSCLC: Results From the European Thoracic Oncology Platform NICOLAS Phase II Trial (European Thoracic Oncology Platform 6-14) // *J. Thorac. Oncol.* – 2021. – Vol. 16(2). – P. 278-288. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.129.

229. Pless M., Stupp R., Ris H.B. et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386(9998). – P. 1049-1056.

230. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352 (9124). – P. 257-263.

231. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer // *Lancet. Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 81-83.

232. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M. et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2017. – 1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PMID: 28881918.

233. Pöttgen C., Eberhardt W., Stamatis G., Stuschke M. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(25). – P. 41670-41678. doi: 10.18632/oncotarget.16471.

234. Qiu B., Aili A., Xue L., Jiang P., Wang J. Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1165. doi: 10.3389/fonc.2020.01165.

235. Ramella S., Fiore M., Silipigni S. et al. Local Control and Toxicity of Adaptive Radiotherapy Using Weekly CT Imaging: Results from the LARTIA Trial in Stage III NSCLC // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – Vol. 12(7). – P. 1122-1130. doi: 10.1016/j.jtho.2017.03.025.

236. Regnery S., Buchele C., Weykamp F. et al. Adaptive MR-Guided Stereotactic Radiotherapy is Beneficial for Ablative Treatment of Lung Tumors in High-Risk Locations // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 11. – P. 757031. doi: 10.3389/fonc.2021.757031.

237. Ren Z., Zhou S., Liu Z., Xu S. Randomized controlled trials of induction treatment and surgery versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages

- IIIA-N2 NSCLC: a systematic review and meta-analysis // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7(8). – P. 1414-1422.
238. Rescigno J. Use of postoperative radiotherapy for node-positive non-small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* – 2002. – Vol. 4. – P. 35-44.
239. Reveiz L., Rueda J.R., Cardona A.F. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 12. – P. CD004284. doi: 10.1002/14651858.CD004284.pub3.
240. 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. – Vol. 99(2). – P. 183-190. doi: 10.1177/030089161309900211.
241. 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. – Vol. 1(2). – P. 60-71. doi: 10.1016/j.prro.2011.01.005.
242. 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. – Vol. 13(1). – P. 1-5. doi: 10.1016/j.clcc.2011.04.004.
243. Rodrigues G., Choy H., Bradley J. et al. Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 5(3). – P. 141-148. doi: 10.1016/j.prro.2015.02.012.
244. Rosell R., Gómez-Codina J., Camps C. et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial // *Lung Cancer.* – 1999. – Vol. 26(1). – P. 7-14. doi: 10.1016/s0169-5002(99)00045-8.
245. Rosenman J.G., Halle J.S., Socinski M.A. et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54(2). – P. 348-356. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02958-9.
246. Ross H.J., Kozono D.E., Urbanic J.J. et al. Phase II trial of atezolizumab before and after definitive chemoradiation for unresectable stage III NSCLC // *Journal of Clinical Oncology.* – 2018. – Vol. 36 (15_suppl). – P. TPS8585-TPS8585.
247. Roswit B., Patno M.E., Rapp R. et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo // *Radiology.* – 1968. – Vol. 90(4). – P. 688-697. doi: 10.1148/90.4.688.
248. Routh A., Hickman B.T., Khansur T. Report of a prospective trial – Split course vs conventional radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer // *Radiat. Med.* – 1995. – Vol. 13. – P. 115-119.
249. Rusch V.W., Crowley J., Giroux D.J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – Vol. 2(7). – P. 603-612. DOI:<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31807ec803>.

250. Sambrook D.K. Split-course radiation therapy in malignant tumors // *Am. J. Roentgenol.* – 1964. – Vol. 91. – P. 37-45.
251. Santana-Davila R., Devisetty K., Szabo A. et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(6). – P. 567-574.
252. Saunders M., Dische S., Barrett A. et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350(9072). – P. 161-165. doi: 10.1016/s0140-6736(97)06305-8.
253. Saunders M., Dische S., Barrett A. et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // *Radiother. Oncol.* – 1999. – Vol. 52(2). P. 137-148. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00087-0.
254. Sause W.T., Scott C., Taylor S. et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1995. – Vol. 87(3). – P. 198-205. doi:10.1093/jnci/87.3.198.
255. Saxena A., Becker D., Preeshagul I., Lee K., Katz E., Levy B. Therapeutic Effects of Repurposed Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer: What Is Old Is New Again // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20(8). – P. 934-945. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0064.
256. Scanlon P.W.: The effect of mitotic suppression and recovery after irradiation on time-dose relationships and the application of this effect to clinical radiation therapy // *Am. J. Roentgenol.* – 1959. – Vol. 81. – P. 433-455.
257. Schild S.E., Vokes E.E. Pathways to improving combined modality therapy for stage III nonsmall-cell lung cancer // *Review Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27(4). – P. 590-599. doi: 10.1093/annonc/mdv621.
258. Schilda E., Hillmanb S.L., Tanb A.D. et al. and Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group (NCCTG is now part of the ALLIANCE). Long-terms results of a trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small cell lung cancer: NCCTG N0028 (ALLIANCE) // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – Vol. 12(4). – P. 697-703. doi:10.1016/j.jtho.2016.12.021.
259. Schmidt M.L., Hoffmann L., Kandi M., Møller D.S., Poulsen P.R. Dosimetric impact of respiratory motion, interfraction baseline shifts, and anatomical changes in radiotherapy of non-small cell lung cancer // *Acta Oncol.* – 2013. – Vol. 52(7). – P. 1490-1496. doi: 10.3109/0284186X.2013.815798.
260. Schwarz M., Alber M., Lebesque J.V., Mijnheer B.J., Damen E.M. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62(2). – P. 561-570. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.011.
261. Senan S., Chapet O., Lagerwaard F.J., Ten Haken R.K. Defining target volumes for non-small cell lung carcinoma // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 308-314. 10.1016/j.semradonc.2004.07.004.

262. Senan S., Brade A.M., Wang L. et al. Final overall survival (OS) results of the phase III PROCLAIM trial: pemetrexed (Pem), cisplatin (Cis) or etoposide (Eto), Cis plus thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation cytotoxic chemotherapy (CTX) in locally advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(15). – P. 7506.

263. Sejpal S., Komaki R., Tsao A. et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117(13). – P. 3004-3013. doi: 10.1002/ncr.25848.

264. Sethi R.A., Barani I.J., Larson D.A., Roach M. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy / Vaughan A., Rao S.S.D. // *Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy.* – Springer, 2016. – P. 11-19. DOI 10.1007/978-3-319-21897-7.

265. Shah A.A., Berry M.F., Tzao C. et al. Induction Chemoradiation Is Not Superior to Induction Chemotherapy Alone in Stage IIIA Lung Cancer // *The Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93(6). – P. 1807-1812.

266. Shaverdian N., Lisberg A.E., Bornazyan K. et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18(7). – P. 895-903. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.

267. Shepherd F.A., Johnston M.R., Payne D. et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 78(5). – P. 683-685. doi: 10.1038/bjc.1998.560.

268. Skowronek J., Piotrowski T. Brachyterapia nowotworów metoda Pulsed Dose Rate-opis metody oraz przegląd wskazań do leczenia [Pulsed dose rate brachytherapy: a method description and review of clinical application] // *Przegl. Lek.* – 2002. – Vol. 59(1). – P. 31-36.

269. Skowronek J. Pulsed dose rate brachytherapy - is it the right way? // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2010. – Vol. 2(3). – P. 107-113. doi: 10.5114/jcb.2010.16921.

270. Soliman M., Yaromina A., Appold S. et al. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 106(3). – P. 299-304. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.008.

271. Solomon B., Bunn P.A. Jr. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer // *Cancer Invest.* – 2007. – Vol. 25(4). – P. 217-225. doi: 10.1080/07357900701206281.

272. Sonke J.J., Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2010. – Vol. 20(2). – P. 94-106. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.11.003..

273. Speirs C.K., DeWees T.A., Rehman S. et al. Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – Vol. 12(2). – P. 293-301. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.134.

274. Spigel D.R., Hainsworth J.D., Yardley D.A. et al. Tracheoesophageal

fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab / *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(1). – P. 43-48. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7353.

275. Steel G.G., McMillan T.J., Peacock J.H. The 5Rs of Radiobiology / *Int. J. Radiat. Biol.* – 1989. – Vol. 56. – P. 1045-1048. doi: 10.1080/09553008914552491.

276. Stephens R.J., Girling D.J., Hopwood P., Thatcher N. Medical Research Council Lung Cancer Working P. A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1-3, N2, M0 non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2005. – Vol. 49(3). – P. 395-400. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.04.001.

277. Stevens R., Macbeth F., Toy E., Coles B., Lester J.F. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 1(1):CD002143. doi: 10.1002/14651858.CD002143.pub4.

278. Stewart A., Parashar B., Patel M. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer // *Brachytherapy.* – 2016. – Vol. 15(1). – P. 1-11. doi: 10.1016/j.brachy.2015.09.006.

279. Stinchcombe T.E., Hodgson L., Herndon J.E. 2nd et al. Cancer and Leukemia Group B. Treatment outcomes of different prognostic groups of patients on cancer and leukemia group B trial 39801: induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2009. – Vol. 4(9). – P. 1117-1125. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181b27b33.

280. 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. – Vol. 56(3). – P. 323-327. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00252-8.

281. Sunassee E.D., Tan D., Ji N. et al. Proliferation saturation index in an adaptive Bayesian approach to predict patient-specific radiotherapy responses // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2019. – Vol. 95(10). – P. 1421-1426. doi: 10.1080/09553002.2019.1589013.

282. 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. – Vol. 60: S205. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.152>.

283. Swanick C.W., Lin S.H., Sutton J. et al. Use of simultaneous radiation boost achieves high control rates in patients with non-small-cell lung cancer who are not candidates for surgery or conventional chemoradiation // *Clin. Lung Cancer.* – 2015. – Vol. 16(2). – P. 156-163. doi: 10.1016/j.clcc.2014.10.005.

284. Tachihara M., Tsujino K., Ishihara T. et al. West Japan Oncology Group (WJOG). Durvalumab Plus Concurrent Radiotherapy for Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The DOLPHIN Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial // *JAMA Oncol.* – 2023. – Vol. 7. – P. e233309. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3309.

285. Tang J.I., Shakespeare T.P., Lu J.J. et al. Patients' preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of symptomatic unresectable lung cancer // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol. 52(5). – P. 497-502. doi: 10.1111/j.1440-1673.2008.02002.x.

286. Tekatli H., Spoelstra F.O.B., Palacios M. et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage central lung tumors: New insights and approaches // *Lung Cancer.* – 2018. – Vol. 23. – P. 142-148. <https://www.ogc.nl/flipbook/h.tekatli>.

287. Theelen W.S.M.E., Chen D., Verma V. et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9(5). – P. 467-475. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X. PMID: 33096027.

288. Theelen W.S.M.E., Peulen H.M.U., Lalezari F. et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomised Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5(9). – P. 1276-1282. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.

289. Thomas M., Rube C., Hoffknecht P. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 636-648.

290. Trifiletti D.M., Zaorsky N.G. Absolute Clinical Radiation Oncology. Review / Zaorsky N.G., Trifiletti D.M., Wagner H. Jr. *Lung Cancer.* – Switzerland AG: Springer Nature, 2019. – 492 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96809-4>.

291. Trifiletti D.M., Chao S.T., Sahgal A., Sheehan J.P. Stereotactic Radiosurgery и Stereotactic Body Radiation Therapy. – Switzerland AG: Springer Nature, 2019. – 435 p. / Tanksley J., Salama J.K., Kirkpatrick J.P. Rationale for Fractionated SRS и Single SRS Session Approaches. – Switzerland AG: Springer Nature, 2019. – P. 31-40.

292. Trodella L., Granone P., Valente S. et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase II randomized trial // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 62. – P. 11-19.

293. Trommer M., Yeo S.Y., Persigehl T. et al. Abscopal Effects in Radio-Immunotherapy-Response Analysis of Metastatic Cancer Patients With Progressive Disease Under Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibition // *Front Pharmacol.* – 2019. – Vol. 14(10). – P. 511. doi: 10.3389/fphar.2019.00511.

294. Trovo M., Minatel E., Durofil E. et al. Stereotactic body radiation therapy for re-irradiation of persistent or recurrent non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 88(5). – P. 1114-1119. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.012.

295. Tselis N., Chatzikonstantinou G., Kolotas C., Milickovic N., Baltas D., Zamboglou N. Computed tomography-guided interstitial high dose rate brachytherapy for centrally located liver tumours: a single institution study // *Eur. Radiol.* – 2013. – Vol. 23(8). – P. 2264-2270. doi: 10.1007/s00330-013-2816-z.

296. Tsoutsou P.G., Froudarakis M.E., Bouros D., Koukourakis M.I. Hypofractionated/accelerated radiotherapy with cytoprotection (HypoARC) combined with vinorelbine and liposomal doxorubicin for locally advanced non-small cell lung cancer

- (NSCLC) // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28(2B). – P. 1349-1354. PMID: 18505077.
297. 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. – Vol. 36. – P. 383-388.
298. Ung Y.C., Gu C., Cline K. et al. An Ontario Clinical Oncology (COGO) 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. 137-142.
299. van Baardwijk A., Wanders S., Boersma L. et al. Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(8). – P. 1380-1386. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7221.
300. Van Baardwijk A., Reymen B., Wanders S., et al. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48(15). – P. 2339-2346. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.014.
301. Van den Heuvel M.M., Uytterlinde W., Vincent A.D. et al. Additional weekly Cetuximab to concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma: efficacy and safety outcomes of a randomized, multi-center phase II study investigating / *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 110(1). – P. 126-131. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.009.
302. Van den Hout W.B., Kramer G.W., Noordijk E.M., Leer J.W. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2006. – Vol. 98(24). – P. 1786-1794. doi: 10.1093/jnci/djj496. PMID: 17179480.
303. Van Diessen J., De Ruyscher D., Sonke J.J. et al. The acute and late toxicity results of a randomized phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer (PET-boost trial) // *Radiother. Oncol.* – 2019. – Vol. 131. – P. 166-173. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.019.
304. Van Elmpt W., De Ruyscher D., van der Salm A. et al. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer // *Radiother. Oncol.* – 2012. – Vol. 104(1). – P. 67-71. doi: 10.1016/j.radonc.2012.03.005.
305. Van Meerbeeck J.P., Kramer G.W., Van Schil P.E. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 442-450.
306. Van Meerbeeck J.P. The controversial role of surgery in stage III NSCLC // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9(7). – P. 607-608.
307. Vanpouille-Box C., Alard A., Aryankalayil M.J. et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8:15618. doi: 10.1038/ncomms15618.
308. Van Reij E.J., Daele M., van de Ven P.M. et al. Changes in non-surgical management of stage III non-small cell lung cancer at a single institution between 2003 and 2010 // *Acta Oncol.* – 2014. – Vol. 53(3). – P. 316-23. doi:

10.3109/0284186X.2013.819995.

309. Van Sornsen de Koste J.R., Lagerwaard F.J., Nijssen-Visser M.R.J. Which margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility in involved field radiotherapy for lung cancer? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 53. – P. 115-119.

310. Vokes E.E., Herndon J.E. 2nd, Kelley M.J. et al. Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25(13). – P. 1698-1704. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3569.

311. Walraven I., Van den Heuvel M., Schaake E. et al. Radiation dose escalation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer; 60-month follow-up of a randomized phase II trial // *Journal of thoracic oncology.* – 2015. – Vol. 10 (9). – P. 212-213.

312. Wang X.S., Bai Y.F., Verma V. et al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2023. – Vol. 115(6). – P. 742-748. doi: 10.1093/jnci/djac015.

313. Wang J.Z., Huang Z., Lo S.S., Yuh W.T., Mayr N.A. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy // *Sci. Transl. Med.* – 2010. – Vol. 2. – P. 39-48. 10.1126/scitranslmed.3000864.

314. Welsh J., Menon H., Chen D. et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial // *J. Immunother. Cancer.* – 2020. – Vol. 8(2):e001001. doi: 10.1136/jitc-2020-001001.

315. Welsh J.W., Tang C., de Groot P. et al. Phase II Trial of Ipilimumab with Stereotactic Radiation Therapy for Metastatic Disease: Outcomes, Toxicities, and Low-Dose Radiation-Related Abscopal Responses // *Cancer Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 7(12). – P. 1903-1909. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0793.

316. Westover K.D., Loo B.W. Jr., Gerber D.E. et al. Precision Hypofractionated Radiation Therapy in Poor Performing Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Phase I Dose Escalation Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 93(1). – P. 72-81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.004.

317. Willers H., Würschmidt F., Bunemann H. et al. High-dose radiation therapy alone for inoperable non-small cell lung cancer – experience with prolonged overall treatment times // *Acta Oncol.* – 1998. – Vol. 37. – P. 101-105.

318. Withers R.H., Taylor J., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulating during radiotherapy // *Acta Oncol.* – 1988. – Vol. 27. – P. 131.

319. Woodford C., Yartsev S., Dar A.R., Bauman G., Van Dyk J. Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69(4). – P. 1316-1322. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2369.

320. Wolf J., Patno M.E., Roswit B., D'Esopo N. Controlled study of survival of patients with clinically inoperable lung cancer treated with radiation therapy // *Am. J. Med.* – 1966. – Vol. 40. – P. 360-367. DOI: 10.1016/0002-9343(66)90131-8.

321. Wozniak A.J., Moon J., Thomas C.R. Jr. et al. A Pilot Trial of Cisplatin/Etoposide/Radiotherapy Followed by Consolidation Docetaxel and the Combination of Bevacizumab (NSC-704865) in Patients With Inoperable Locally Advanced Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0533 // *Clin. Lung Cancer.* – 2015. – Vol. 16(5). – P. 340-347. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.014.
322. Xu Y.P., Xu X.L., Mao W.M. Is there a survival benefit in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: a systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2015. – Vol. 94(23). – P. e879.
323. Xu X.L., Chen W., Zhu S.M., Mao W.M. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIA (N2) nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis and system review // *Oncol. Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 845-853.
324. Yang Y., Deng L., Yang Y. et al. Efficacy and Safety of Combined Brain Radiotherapy and Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer With Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin. Lung Cancer.* – 2022. – Vol. 23(2). – P. 95-107. doi: 10.1016/j.clcc.2021.06.009.
325. 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. – Vol. 19(8). – P. 945-950. doi: 10.1007/s12094-017-1635-0.
326. 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. – Vol. 10. – P. 388-394. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12912>.
327. Zhi X.Y., Yu J.M., Shi Y.K. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2015 version) // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121(17). – P. 3165-3181. doi: 10.1002/cncr.29550. Erratum in: *Cancer.* 2016 Jan 1;122(1):162.
328. Zhou S., Meng Y., Sun X. et al. The critical components for effective adaptive radiotherapy in patients with unresectable non-small-cell lung cancer: who, when and how // *Future Oncol.* – 2022. – Vol. 18(31). – P. 3551-3562. doi: 10.2217/fon-2022-0291.
329. Zhu Z.F., Ma H.L., Fan M. et al. Sequential chemoradiotherapy with accelerated hypofractionated radiotherapy compared to concurrent chemoradiotherapy with standard radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 13(3). – P. 269-75. doi: 10.7785/trct.2012.500375.

ISBN 978-5-6048250-3-7



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 08.12.23
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.