

О.Ю. Анисеева, П.В. Филатов,
О.А. Пашковская

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Выбор дозы облучения у больных раком легкого с сердечно-сосудистой патологией

Dose selection in lung cancer patients with cardiovascular diseases

Summary. The authors feature the technology of high-dose stereotactic radiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer with pathology of the cardiovascular system when a system of active control of the patient's breathing is used. Forty-two patients were treated on a linear accelerator Elekta Axesse in 3-4 fractions, 12-18 Gy per fraction. It is shown that the method allows to reach high tumor control without increasing the load on the cardiovascular system.

Key words: non-small-cell lung cancer, radiation therapy, disorders of the cardiovascular system.

Резюме. У статті розглянуто технологію стереотаксичної високодозної променевої терапії у хворих на недрібноклітинний рак легень із супутньою патологією серцево-судинної системи при використанні системи активного контролю дихання пацієнта (АВС). Проведено лікування 42 пацієнтів на лінійному прискорювачі Elekta Axesse за 3–4 фракції, дозою 12–18 Гр за одну фракцію. Показано, що методика дозволяє досягати високого контролю над пухлиною, не збільшуючи при цьому навантаження на серцево-судинну систему.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, променева терапія, захворювання серцево-судинної системи.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Прогноз при немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ) остается крайне неблагоприятным, даже у пациентов, подлежащих радикальной лучевой терапии (ЛТ). Хирургическое лечение начальных стадий заболевания по-прежнему является приоритетным, но для пациентов преклонного возраста, со сниженной легочной функцией и множеством сопутствующих заболеваний, такие операции могут быть связаны с высоким риском послеоперационных осложнений [1–3]. Исследование RTOG 0813 в 2011 году демонстрирует клинико-рентгенологическую эффективность при высокодозном гипофракционном облучении ранних форм рака легкого. Возможные преимущества гипофракционирования: более короткое общее время лечения, которое минимизирует ускоренную репопуляцию опухолевых клеток, эскалация дозы и удобство для пациента. Данная методика уменьшает общее количество фракций, хотя индивидуальный сеанс облучения в этом случае длиннее [4–6]. Сопутствующая тяжелая сердечно-сосудистая патология, общий функциональный статус, дыхательная функция часто являются определяющими факторами при выборе метода лечения для этой группы больных [7, 8]. К сожалению, отбор пациентов для хирургической резекции не является стандартным [1, 2, 9].

Данное исследование демонстрирует выбор дозы и результаты стереотаксического конформного лучевого лечения при использовании гипофракционного облучения, используя систему активного контроля дыхания АВС

(Active Breathing Coordinator) у больных начальными стадиями неоперабельного рака легкого с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Данные представлены 42 пациентами (34 мужчины и 8 женщин, в возрасте 56–82 лет, медиана — 69 лет), которым проводилась высокодозная стереотаксическая конформная дистанционная ЛТ по поводу первичного неоперабельного НМКРЛ в отделении радиотерапии ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина в период с октября 2010 г. по октябрь 2012 г. (таблица 1).

Почти все пациенты (98%) страдали сопутствующими (коморбидными) тяжелыми заболеваниями сердца. Клинически в 21% случаев диагностировалась недостаточность кровообращения I ст., в 63% — II ст. Ишемическую болезнь сердца имели 57% (n = 24) пациентов, II функциональный класс стенокардии напряжения — 83% пациентов, III — 17% пациентов. Артериальную гипертензию верифицировали в 71% случаев (n = 30): II стадию — у 47%, III — у 53% больных. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе и по данным ЭКГ отмечен у 84% пациентов; ревматический порок сердца — в 5% случаев. Степень выраженности сердечной недостаточности у 3 пациентов — III ст. В трех случаях у пациентов в анамнезе были перенесенные ишемические инсульты с различной степенью выраженности неврологического статуса. Для них планировалась радикальная схема лучевого лечения без хирургического вмешательства и химиотерапии. Специально был разработан протокол обследования и лечения.

Критерии включения в исследование — возраст старше 18 лет, индекс Карновского не ниже 60%, наличие гистологически верифицирующего патологического субстрата, отсутствие клинически значимой дыхательной недостаточности, объем легкого не ниже 1,5 литра, отсутствие признаков распада опухоли, диапазон объема мишени до 25 см³, максимальный диаметр опухоли до 5 см, нормальный ментальный статус, отсутствие данных о проводимой ранее ЛТ на область предполагаемой высокодозной гипофракционной лучевой терапии, опухоль должна считаться неоперабельной либо по рентгенографическим критериям (такие как прямая инвазия в средостение, в крупные сосуды или трахею), либо вследствие неблагоприятного риска для пациента с учетом сопутствующей патологии, отказ пациента от проведения хирургической операции.

Выключение из исследования — прогрессирование заболевания, угроза кровотечения, выраженные лучевые реакции (гипертермия, снижение показателей ростков крови ниже II степени агранулоцитоза), отсутствие воспроизводимости укладки, стандартные противопоказания к проведению лучевой терапии.

Общая и безрецидивная выживаемость оценивалась как срок от даты окончания лечения до даты возникновения клинического события (смерть, рецидив) или даты последнего наблюдения.

Радиологический контроль производился по КТ сканам на 3-м месяце по следующим критериям: полная, частичная регрессия опухоли, стабилизация или прогрессирование болезни.

Показатель динамики облучаемого объема оценивался после выполнения контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастом через каждые 3, 6, 12 месяцев или, в случае ухудшения, по показаниям, в течение всего периода наблюдения

Ограничение токсичности для органов в зоне риска

При ЛТ классическим фракционированием риск пульмонита коррелирует с V20 (доля в процентах от общего объема легкого, получающая дозу более 20 Гр), V13, MLD (средняя доза по легкому) и V_{eff} (эффективный объем лег-

Распределение больных и характеристики первичного очага

пациентов		Характеристика первичного очага	
Мужчины	34 (80,9 %)	Стадия заболевания НМКРЛ	T1 — 17 (40,7 %)
Женщины	8 (19,1 %)		T2 — 23 (54,7 %)
Медиана возраста	69 лет		T3 — 2 (5,6 %)
Общесоматический статус ECOG WHO	1 — 5 %	Морфологические варианты НМКРЛ	Плоскоклеточный рак — 28 (66,6 %)
	2 — 37 %		Аденокарцинома — 14 (33,3 %)
	3 — 58 %		Центральная форма — 19 (45,2 %)
Курение	Не курили — 7 (15 %)	Положение опухоли	Периферическая форма — 23 (54,8 %)
	В анамнезе — 27 (63 %)		N0 — 41 (97,7 %)
	Постоянно — 8 (22 %)		N1 — 1 (2,3 %)
Коморбидность	98 %	Поражение лимфатических узлов	
		Средний размер опухоли	33 ± 9 мм
		Средний объем опухоли	14,2 см ³ (4,27–74 см ³)

ких) [13, 14]. Наиболее объективный параметр, предсказывающий развитие пульмонита на основе дозы за фракцию, неизвестен, хотя V20 может быть наиболее подходящим.

Клиническая токсичность оценивалась согласно предложенной классификации, общие критерии токсичности (RTOG, 2006, верс. 3,0).

Стереотаксическая высокодозная конформная гипофракционная лучевая терапия

Лучевая терапия проводилась на стереотаксическом комплексе на базе линейного ускорителя Elekta Axesse. Протокол предлучевой подготовки включал в себя КТ топометрическое исследование на 16-срезовом КТ сканере Toshiba LB (Япония) с контрастированием, толщина среза не более 2 мм. В работе использовались различные устройства для фиксации пациентов (в основном, T-образная перекладина). На этапе предлучевой подготовки было выполнено КТ в двух сериях на свободном дыхании и серия исследований при помощи системы активного контроля за дыханием (ABC — active breathing coordinator). Оконтурирование и совмещение изображений проводилось на станции оконтурирования FocalPro, расчет лечебного плана на планирующей системе Ergo++. GTV были очерчены согласно данным визуализации и атласов RTOG.

Облучение проводилось инновационной методикой VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) — ротационное объемно-модулированное облучение. Наличие системы контроля по изображению (IGRT) позволило контролировать точность и воспроизведение укладок (таблица 2).

Колебания разовой очаговой дозы связаны, в первую очередь, с объемом опухолевого субстрата, а также близостью органов риска. Нагрузка на критические органы (средостение, спинной мозг, пищевод, противоположное легкое, печень) была сделана с учетом толерантности здоровых тканей. Сеансы ЛТ проводились, как правило, через день.

Оценка локального ответа после ЛТ была проведена в 37 наблюдениях. Результаты лечения пациентов, у которых отсутствовали данные контрольных МСКТ, оценивались

Таблица 2

Режим облучения

Технология облучения	VMAT/IMRT — 34(84 %) / 8 (16 %)
Средняя доза облучения	48 Гр/3Фр (105,6 Гр) — 5 (12 %) 54 Гр/3Фр (151,2 Гр) — 34 (80%) 60Гр/4Фр (150Гр) — 3 (8 %)

Примечание. VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) — ротационное объемно-модулированное облучение; IMRT (Intensive Modulated Radiotherapy) — модулированная по интенсивности лучевая терапия.

только по данным рентгенографии легких и общей выживаемости.

Показатели общей регрессии (полной, частичной, минимальной и стабилизации процесса) первичного очага по данным МСКТ легких составили 85%.

Не было достоверного различия в выживаемости в зависимости от дозы за фракцию, но при этом рецидивы и прогрессирование выявлены в случаях центрально расположенных опухолей, а также при размерах образования больше 4,5 см в диаметре. Влияние лечения на результаты заболевания представлены в таблице 3.

Умерли к концу наблюдения 3 пациента, 2 от прогрессирования заболевания (1 — регионарный рецидив, 1 — множественные очаги в печени, обнаруженные по данным МСКТ брюшной полости через 8 месяцев после облучения). 1 пациент — от повторного инфаркта миокарда через 6 месяцев после облучения. У 2 больных отмечено прогрессирование процесса через 22 мес, у 1 — на фоне генерализации процесса метастатического поражения другого легкого с верифицированно подтвержденным диагнозом. В этом случае потребовалось проведение системной химиотерапии по поводу основного злокачественного заболевания. В 1 случае пациентка при стабилизации опухолевого процесса в легком после проведенного лечения поступила на повторный курс радиохирургии по поводу метастазов в головной мозг.

Таблица 3

Уровень выживаемости в результате заболевания

Общая выживаемость за 6–24 мес.	Полное излечение	Частичное излечение	Стабильное заболевание	Прогрессирование болезни	Смерть
78 %	5 (11,9 %)	16 (38,1 %)	14 (33,3 %)	4 (9,5 %)	3 (7,1 %)

Острых лучевых реакций и осложнений, связанных с облучением, по шкале (RTOG, 2006, верс. 3,0) — 3–5 стадии, не было. Поздние лучевые осложнения II–III ст., согласно шкале (LENTSOMA, 1995), выявлены у 5 пациентов (11,9%). В случаях расположения опухоли в непосредственной близости от корня легкого, в первую очередь, следует обращать внимание на лучевую нагрузку медиастинального отдела. Надо отметить, что у 35 пациентов (83,3%) не было выявлено значительных нарушений гемодинамики или декомпенсации сердечно-сосудистой системы, потребовавших прервать лечение. У 4 пациентов — нарушение ритма, изменение гемодинамики возникали через несколько недель после ЛТ, носили обратимый характер, купирующийся приемом стандартной кардиотропной, гипотензивной терапии. Проведение высокодозной гипофракционной ЛТ верхней доли центрального генеза как правило, не вызывает лучевых реакций со стороны пищевода. Отдаленные результаты требуют продолжения клинического наблюдения.

В данном исследовании было отмечено, что проведение высокодозной гипофракционной стереотаксической ЛТ начальных форм неоперабельного рака легкого у людей пожилого и старческого возраста, позволяет достигать высокого клинического и рентгенологического контроля над опухолью в 78%, не увеличивая при этом в раннем постлучевом периоде нагрузку на уже скомпрометированную тяжелой кардиологической патологией сердечно-сосудистую систему. Дальнейшее наблюдение позволит оценить клиническую эффективность гипофракционного лечения пациентов с НМКРЛ I–II ст. и вклад сопутствующей тяжелой кардиопатологии на общую выживаемость.

Литература

1. Корытников К.И., Эттингер Т.С., Проскура Т.В. // *Клин. мед.* — 1999. — № 11. — С. 52–55.
2. Кутузова А.Б., Лелюк В.Г., Гуськова А.К. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2000. — Т. 47, № 3. — С. 66–79.
3. Abratt R.P., Bogart J.A., Hunter A. // *Lung. cancer.* — 2002. — Vol. 36. — P. 225–233.
4. Jeremic B., Luther W., Brady et al. // *Radiat. Oncol., Second Edition.* — 2011.
5. Brock., Ashley S., Bedford J. et al. // *Clin. Oncol.*, — Vol. 20, № 9. — P. 666–676
6. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — № 63. — P. 324–333.
7. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М. // *Сиб. онкол. журн.* — 2009. — № 6 (36). — С. 58–61.
8. Анисеева О.Ю., Самойлова Е.А., Филатов П.В., Пашковская О.А. // *Патол. кровообр. и кардиохирург.* — 2012. — № 4. — С. 61–66.
9. Rodrigues G., Lock M., D'Souza D. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2004. — Vol. 71. — P. 127–138.

С.В. Антипова, В.Т. Радомський,
Н.М. Серьогіна, В.І. Котилевська,
В.В. Серьогін, Д.О. Стрюков

*Луганський державний медичний університет,
Луганський обласний клінічний онкологічний
диспансер*

Порівняльний аналіз методів лікування за результатами трирічної безрецидивної виживаності хворих на рак сечового міхура II стадії

Comparative analysis of the methods of treatment by the results of three-year relapse-free survival of the patients with stage II bladder cancer

Summary. The authors compare the efficacy of treatment methods using the data about three-year relapse-free survival of the patients with stage II bladder cancer. It is desirable to use combination treatment (stage 1 – transurethral resection and stage 2 radiation therapy), which allows to reduce the frequency of relapses and progression of the disease and, respectively, increase relapse-free survival of the patients.

Key words: bladder cancer, transurethral resection, radiation therapy.

Резюме. Представлен сравнительный анализ эффективности методов лечения в соответствии с результатами трехлетней безрецидивной выживаемости больных раком мочевого пузыря II ст. Обычно предпочтительнее использовать комбинированный метод лечения (1-й этап — трансуретральная резекция и 2-й — лучевая терапия), что позволяет снизить частоту рецидивов и прогрессирования данного заболевания и, соответственно, увеличить безрецидивную выживаемость пациентов.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, лучевая терапия.

Ключові слова: рак сечового міхура, трансуретральна резекція, променева терапія.

У структурі онкоурологічної захворюваності рак сечового міхура (РСМ) займає перше місце серед новоутворів сечових органів, зокрема, в Україні в Луганській області — посідає сьоме місце у структурі онкологічних захворювань. Встановлено також, що РСМ характерний для чоловіків і зустрічається у них в 2,5–5 разів частіше, ніж у жінок. Дослідники пов'язують цю особливість з етіологічними чинниками. У загальній статистиці онкологічних захворювань по Україні на РСМ припадає у чоловіків 5,3 випадку, по області — 5,63, у жінок — 1,1 випадку. Загальна частота виявлення РСМ у Луганській області складає 10,9 на 100 тис. населення.

Порівняно з 1950 роком така захворюваність зросла в 1,5 разу, причому в процентному співвідношенні лідирують європейські країни й Америка. Рак сечового міхура дуже рідко розвивається у дітей (у 60 разів рідше, ніж у дорослих). Захворювання зазвичай проявляється в людей літнього віку, середній вік пацієнтів, за даними ВООЗ, становить 68 років.

Існує два основні підходи до лікування РСМ. За відсутності м'язової інвазії сечового міхура (I стадія) використовують переважно органозберігальні методи. «Золотим стандартом» лікування м'язово-інвазивних (II стадія і вище) пухлин сечового міхура вважається радикальна цистекто-