

Применение стереотаксической лучевой терапии у пациентов с первичными и метастатическими опухолями легких

Н.И. Мартынова¹, к.м.н. Н.А. Воробьев¹⁻³, А.В. Михайлов¹, к.м.н. Е.В. Смирнова^{1,3}, Ю.В. Гуцало¹

¹ООО «ЛДЦ МИБС им. С. Березина», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить результаты проведенного лечения пациентов с новообразованиями легких различной природы и размеров в клинике МИБС на двух типах линейных ускорителей.

Материал и методы: с декабря 2011 г. по февраль 2017 г. проведено лечение 71 пациента с совокупным числом первичных и метастатических образований легких 103. Из всех новообразований 37 были центральные, 66 – периферические; пациентам, получающим лечение по поводу первичных опухолей легкого, в хирургическом лечении было отказано. Лечение проводилось на двух типах линейных ускорителей: CyberKnife (СК) (из 64 новообразований для 38 (59,4%) с использованием системы слежения за дыханием Synchro) и TrueBeam STx (ТВ) (на область 39 новообразований с использованием системы слежения за дыханием Gating).

Результаты: группу наблюдения составили 50 пациентов с 71 образованием легких. Средний объем опухолей составил 44,7 см³ (0,2–496,5 см³). Медиана наблюдения составила 7 мес. (1–57 мес.). Локальный контроль был достигнут в 100% случаев, медиана длительности контроля составила 6 мес. (1–57 мес.). Локальный контроль сохранялся и в большинстве случаев системного прогрессирования основного заболевания. Для 19 (26,8%) образований по результатам лечения был достигнут полный ответ, медиана которого составила 5 мес. (1–47 мес.). Продолженный рост наблюдался в 16 (22,5%) случаях, 15 из которых – первичные опухоли. Частота ранней токсичности (кашель, одышка) при лечении на СК оказалась ниже (8% против 19% на ТВ), у большинства пациентов не превышала II степени тяжести, осложнения III степени токсичности наблюдались у 5 пациентов. Частота поздних лучевых осложнений не различалась у пациентов, получающих лечение на обоих линейных ускорителях, и не превышала II степени у всех пациентов. Ранних и поздних лучевых осложнений IV степени не наблюдалось ни у одного пациента. 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость составила 83,6, 77,3 и 65,8% соответственно.

Заключение: стереотаксическая лучевая терапия позволяет добиваться и сохранять локальный контроль у большинства пациентов при достаточно низкой частоте лучевых осложнений. При облучении первичных опухолей легкого более высокие дозы могут оказаться более эффективными для достижения и сохранения локального контроля.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, немелкоклеточный рак легкого, метастазы в легкие.

Для цитирования: Мартынова Н.И., Воробьев Н.А., Михайлов А.В. и др. Применение стереотаксической лучевой терапии у пациентов с первичными и метастатическими опухолями легких // ПМЖ. 2017. № 16. С. 1169–1172.

ABSTRACT

The use of stereotactic radiation therapy in patients with primary and metastatic lung tumors

Martynova N.I.¹, Vorob'ev N.A.¹⁻³, Mikhailov A.V.¹, Smirnova E.V.^{1,3}, Gutsalo Yu.V.¹

¹Medical and Diagnostic Center of International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, St. Petersburg

²Saint Petersburg State University

³North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

This study illustrates the evaluation of the treatment of patients with lung neoplasms of various nature and sizes in the IIBS clinic performed on two types of linear accelerators.

Patients and methods: from December 2011 to February 2017, 71 patients with total 103 primary and metastatic formations of the lungs were treated. Of all the tumors, 37 were central and 66 were peripheral; patients receiving treatment for primary lung tumors were refused a surgical treatment. Treatment was carried out on two types of linear accelerators: CyberKnife (CK) (with the use of the Synchrony Breathing System for 38 (59.4%) out of 64 tumors) and TrueBeam STx (TB) (with the use of the Gating Breathing System on the area of 39 tumors).

Results: the observation group consisted of 50 patients with 71 lung formations. The average volume of tumors was 44.7 cm³ (0.2–496.5 cm³). Median observation was 7 months (1–57 months). Local control was achieved in 100% of cases, median duration of control was 6 months (1–57 months). Local control was maintained even in most cases of systemic progression of the underlying disease. For 19 (26.8%) formations, according to the results of treatment, a complete response was achieved, the median of which was 5 months (1–47 months). Continued growth was observed in 16 (22.5%) cases, 15 of which were primary tumors. The frequency of early toxicity (cough, dyspnea) in CK treatment was lower (8% vs. 19% for TB), most patients did not exceed grade II severity, complications of grade III toxicity were observed in 5 patients. The frequency of late radiation complications did not differ in patients receiving treatment on both linear accelerators and did not exceed the grade II in all patients. Early and late radiation complications of grade IV were not observed in any patient. 1-, 2- and 3-year overall survival was 83.6, 77.3 and 65.8%, respectively.

Conclusion: stereotactic radiotherapy allows to achieve and maintain local control in the majority of patients at a sufficiently low incidence of radiation complications. When irradiating primary lung tumors, higher doses may be more effective in achieving and maintaining local control.

Key words: stereotactic radiation therapy, non-small cell lung cancer, metastases to the lungs.

For citation: Martynova N.I., Vorob'ev N.A., A.V. Mikhailov et al. The use of stereotactic radiation therapy in patients with primary and metastatic lung tumors // RMJ. 2017. № 16. P. 1169–1172.

Рак легкого является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди взрослого населения, а метастатическое поражение легких встречается при большинстве онкологических заболеваний других локализаций. В настоящее время стандартом лечения ранних стадий первичного немелкоклеточного рака легкого является операция, а в случае метастатического поражения легких – химиотерапия или резекция легкого. Стереотаксическая лучевая терапия (СтЛТ) является альтернативным методом лечения пациентов с локализованным процессом, не подлежащих хирургическому вмешательству. Существуют исследования, показывающие высокую эффективность СтЛТ при низкой частоте осложнений у пациентов с первичными и метастатическими образованиями легких [1–4]. Сегодня СтЛТ – распространенный метод лечения, обладает высокой эффективностью и умеренной токсичностью. Применение СтЛТ при злокачественных опухолях описано в международных рекомендациях по лечению онкологических заболеваний, но, к сожалению, данная методика не имеет широкого применения в РФ. Проведенное нами исследование отражает собственный опыт применения СтЛТ при новообразованиях легких.

Материал и методы

В период с декабря 2011 г. по апрель 2017 г. в отделении радиационной онкологии Медицинского института им. Березина Сергея проведено лечение 71 пациента с первичными и метастатическими образованиями легких в объеме высокодозной СтЛТ. Средний возраст пациентов составил 60,9 года (19–90 лет). Данные по пациентам представлены в таблице 1. Облучению подверглись 103 новообразования, из которых 33 (32%) – первичные опухоли легкого, 70 (68%) – метастазы опухолей различных локализаций: легкого – 25 (24%), мочевого пузыря – 10 (9,7%), мела-

номы – 5 (4,8%), рака толстой кишки – 12 (11,6%), другие (PNET, несеминома) – 5 (4,8%). Процентное соотношение новообразований по гистологическому типу представлено на диаграмме (рис. 1).

Среди первичных опухолей легких 42,3% составил плоскоклеточный рак, 57,7% – аденокарцинома. Пациентам с первичной опухолью легкого в хирургическом лечении было отказано вследствие тяжелой сопутствующей патологии. Один пациент с первичным плоскоклеточным раком легкого и стадией процесса cT3N0M0 отказался от хирургического лечения. Ранее 8 пациентов получали лучевую терапию в конвенциональном режиме на область легких и/или средостения: пятерым курс лучевой терапии проводился по поводу первичного рака легкого (в т. ч. и после хирургического этапа), одному – по поводу лимфомы средостения. Двое пациентов получали адьювантный курс лучевой терапии после резекции метастазов примитивной нейроэктодермальной опухоли в легких.

Лечение проводилось на двух типах линейных ускорителей: TrueBeam STx (TB) (39 (37,9%) новообразований с использованием методик IMRT и VMAT) и CyberKnife (CK) (64 (62,1%) новообразования).

Принцип способа доставки дозы линейного ускорителя СК состоит в последовательном подведении пучков с низкой дозой, пересечение которых в мишени позволяет получить резкий градиент снижения дозы за пределами целевого объема (так называемый «карандашный» пучок). Для определения объемов облучения на этапе планирования учитывалось положение мишени во всех точках дыхательного цикла, определенных с помощью 4D-КТ. На объем, составленный из суммы всех смещений мишени за полный дыхательный цикл (или ITV, internal tumor volume), подводилась целевая доза для 26 (40,6%) опухолей. При облучении 38 (59,4%) новообразований с целью сокращения объема облучения использовалась система контроля за движущейся мишенью Synchro, позволяющая отслеживать и предсказывать изменение положения мишени непосредственно во время лечения.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Возраст	
медиана	65 лет (19–90)
Пол	
муж.	70,40%
жен.	29,60%
Химиотерапия	
да	56,30%
нет	43,70%
Лучевая терапия на область легких/средостения	
да	11,30%
нет	88,70%
Объем GTV	
медиана	14 см ³ (0,2–496,5)
Объем PTV	
медиана	39,6 см ³ (1,6–786,7)
СОД	
медиана	45 Гр (30–60) за 3–10 фракций
Локализация опухоли	
центральная	28,20%
периферическая	71,80%



Лечение на аппарате TrueBeam STx проводилось с использованием системы слежения за дыханием в 100% случаев. Укладка пациентов производилась по лазерной разметке и данным рентгеновских снимков. Всем пациентам выполнялась КТ в коническом пучке (СВСТ, Cone Beam Computed Tomography) перед каждой процедурой лечения. У 9 пациентов проводилось облучение от 3-х до 5 образований одновременно.

Эффект оценивался по данным КТ. МРТ использовалась в случае вовлечения мягкотканых структур. Первый контроль после проведенного лечения проводился через месяц после лечения, далее – каждые 3 мес. в течение первого года, затем каждые 6 мес. В случае подозрения на прогрессирование заболевания, а также в спорных случаях пациенту назначалось дообследование в объеме ПЭТ-КТ.

Результаты

Группу наблюдения составили 52 пациента с 81 образованием в легких, из которых у 18 облучению подвергались только первичные образования, у 30 – метастазы опухолей различных локализаций, четверо получали лечение по поводу как первичных, так и метастатических образований легких. Средний объем СТВ составил 44,7 см³ (0,2–496,5 см³). Суммарная очаговая доза от 30 до 60 Гр была подведена за 3–10 фракций. Наиболее частым режимом фракционирования при лечении центральных опухолей был режим 8×7,5 Гр (суммарная эквивалентная доза 87,6 Гр при $\alpha/\beta=10$), для периферических образований – 3×15 Гр (суммарная эквивалентная доза 93,8 Гр при $\alpha/\beta=10$). Медиана наблюдения составила 7 мес. (1–57 мес.). Локальный контроль был достигнут в 100% случаев, с медианой длительности локального контроля 6 мес. (1–57 мес.). У 19 (26,8%) образований в результате лечения был достигнут полный ответ, медиана длительности которого составила 5 мес. (1–47 мес.). Прогрессирование заболевания в виде продолженного роста после проведенного лечения наблюдалось в 17 (22,5%) случаях, в 15 из которых развился рецидив плоскоклеточной опухоли легкого. Появление новых очагов отмечено у 29 пациентов, при этом у 27 (93%) из них локальный контроль (контроль над облученным очагом) сохранялся на протяжении всего срока наблюдения. Сравнительная оценка эффективности проведенного лечения на аппаратах ТВ и СК выявила незначительное преимущество в достиже-

нии полного ответа при лечении на аппарате СК (27% против 23% на аппарате ТВ, $p<0,05$). Среднее время до достижения полного регресса оказалось сравнимым (в среднем 10 мес. на обоих линейных ускорителях). Ранняя токсичность проявлялась кашлем, одышкой, гипертермией, при лечении на СК оказалась ниже, чем на ТВ (8% против 19%, $p<0,05$), и у большинства пациентов не превышала II степени. Ранняя токсичность III степени тяжести наблюдалась у 5 пациентов с объемом образований более 200 см³, расположенных центрально. Частота поздних лучевых осложнений (постлучевой пневмонит, постлучевой фиброз, кашель) не различалась у пациентов, получающих лечение на обоих линейных ускорителях, и не превышала II степени у всех 9 пациентов. Ранних и поздних лучевых осложнений IV степени не наблюдалось ни у одного пациента. Общая 7-месячная выживаемость составила 89,8% (рис. 2).

Обсуждение

Основываясь на собственном опыте и учитывая литературные данные, можно сделать вывод о том, что СтЛТ позволяет добиваться и сохранять локальный контроль у большинства пациентов при уровне ранней токсичности I–II степени. Среди пациентов с объемными образованиями легких большую группу составляли пациенты, которым в хирургическом лечении было отказано в связи с высоким риском послеоперационных осложнений. Медиана возраста составила 65 лет, при этом у большинства пожилых пациентов сопутствующие патологии не только ухудшают качество жизни, но и ограничивают применение хирургического лечения. Кроме того, часть из них уже получали лечение по поводу первичных опухолей. Для таких пациентов широко применяется лечение в объеме конвенциональной лучевой терапии. На область опухоли и регионарных лимфатических узлов (лимфатических узлов средостения) подводится суммарная доза 60–66 Гр по 2 Гр за фракцию в течение 6–7 нед. При этом 5-летняя раковоспецифичная выживаемость составляла около 30% [5, 6], и основной причиной прогрессирования и смерти являлась потеря локального контроля. В нашем исследовании СтЛТ на область метастазов рака легкого проводилась 15 пациентам, у которых по поводу первичной опухоли ранее было выполнено радикальное лечение, в т. ч. и пульмонэктомия. При появлении олигометастазов или новой первичной опухоли в единственном легком хирургическое лечение не представляется возможным. Для подобной категории пациентов СтЛТ может являться методом выбора, позволяя не только безопасно подводить эффективные дозы за короткое время, но и получать результаты, сопоставимые с хирургическим лечением [4, 7, 8].

СтЛТ активно применяется в лечении локализованного рака легкого в неоперабельных случаях, согласно рекомендациям NCCN [8–10]. Тем не менее применение ее возможно и у пациентов с распространенным опухолевым процессом. Это особенно важно в случаях локализации опухоли вблизи пищевода, трахеи и крупных бронхов, верхушки легкого. Локальный контроль за облученными очагами в подобных случаях помогает избежать таких осложнений, как сдавление или прорастание стенки полого органа или плечевого сплетения и грудной стенки.

На данный момент нами проводится промежуточная оценка полученных результатов. Общая 5- и 7-месячная выживаемость составила 92,9 и 89,8% соответственно. Во всех случаях смерть пациентов была связана с системным прогрессированием заболевания.

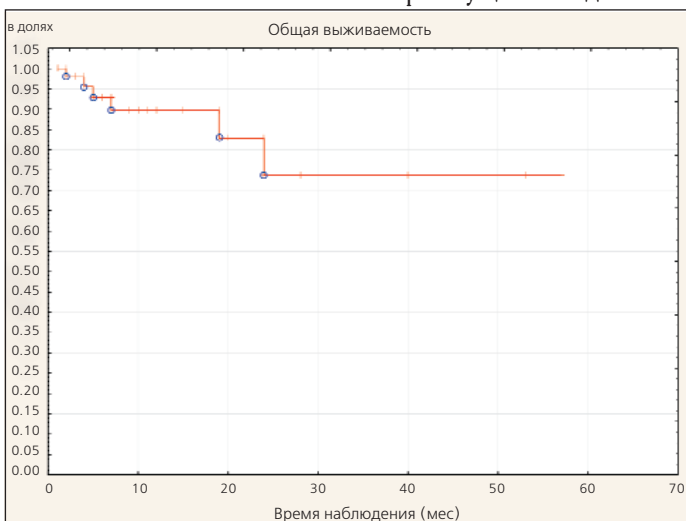


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов, получивших СтЛТ на область объемных образований легких

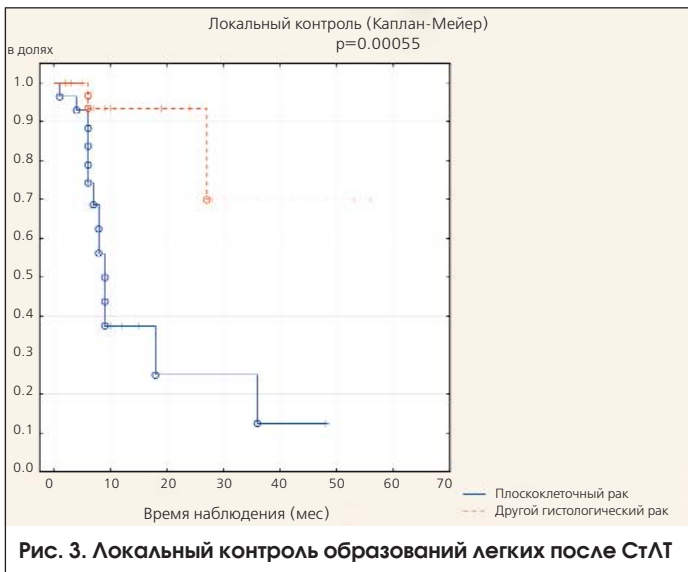


Рис. 3. Локальный контроль образований легких после СтЛТ

У 12 пациентов после проведенного лечения наблюдались признаки продолженного роста 17 образований, 15 из которых имели гистологическую структуру плоскоклеточного рака легких (5 – первичная опухоль; 10 – метастазы). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес. (2–36 мес.). Локальный контроль при плоскоклеточном раке ниже, чем при опухолях иного гистологического строения (рис. 3). Анализ не показал достоверной зависимости между подведенной дозой и длительностью локального контроля среди всех облученных образований, не выявлено также связи между величиной подведенной суммарной эквивалентной дозы и длительностью локального контроля среди первичных образова-

ний легких. Объем опухолей достоверно не влиял на длительность локального контроля и частоту местных рецидивов. При анализе данных о первичных опухолях плоскоклеточного строения выявлена отрицательная линейная зависимость подведенной суммарной эквивалентной дозы и вероятности рецидива ($p=0,01$, 86,8%). Такая же зависимость сохранялась для всех плоскоклеточных образований ($p=0,012$, 46%). Объем опухолей также не влиял на длительность локального контроля и частоту местных рецидивов.

Ни у одного пациента за весь период наблюдения токсичность не превысила III степени. Методика показала себя безопасной при облучении опухолей больших объемов, что позволяет не только добиваться локального контроля, но и проводить высокие дозы в случае паллиативного лечения.

Заключение

В согласии с литературными данными и на основании своего опыта полагаем, что при наличии противопоказаний к хирургическому лечению СтЛТ позволяет добиваться и сохранять локальный контроль у большинства пациентов с различным объемом опухолевых образований при низкой частоте лучевых осложнений. При облучении опухолей легких плоскоклеточного строения высокие дозы и/или иные режимы гипофракционирования (с увеличением суммарной эквивалентной дозы в пределах толерантности окружающих тканей) могут оказаться более эффективными для достижения и сохранения локального контроля.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы

Профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у мужчин. Несмотря на значительные успехи в лечении больных на поздних стадиях заболевания, сохраняются проблемы в отношении оптимального лечения как гормоночувствительного, так кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В недавнем исследовании в 23% случаев при метастатическом раке простаты были определены скрытые aberrации в BRCA1/2 и ATM, которые, как известно, являются ключевыми генами в репарации ДНК, а у 8% пациентов выявлены врожденные мутации в этих генах. Рассмотрено применение ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы в терапии больных раком предстательной железы. Особое внимание уделено таким препаратам, как олапариб и велипариб. Отмечено, что появление препаратов подобного класса, безусловно, имеет большую перспективу в использовании и вселяет определенные надежды на оптимизацию лечебных мероприятий. Ингибирование PARP является одним из наиболее перспективных подходов к «точной терапии». В течение следующих нескольких лет с помощью текущих клинических исследований мы должны получить ответ, действительно ли наши ожидания воплотятся в клиническую реальность. Среди многочисленных перспективных препаратов, несомненно, будут и такие, которые не оправдают нынешних надежд.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, олапариб, велипариб, абиратерон.

Для цитирования: Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы // PMЖ. 2017. № 16. С. 1172–1174.