

Ульяновский  
государственный  
университет, кафедра  
онкологии и лучевой  
диагностики;  
ГУЗ областной  
клинический  
онкологический диспансер,  
г.Ульяновск

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В 2011 ГОДУ: ПЕРЕОЦЕНКА ЦЕННОСТЕЙ

Н.В. Деньгина, В.В. Родионов, С.В. Панченко

*«... сколь много бы не прошло времени, какие бы суперсовременные гаджеты не появились в руках специалистов, главные киты, на которых стоит успех лучевой терапии, останутся неизменными: точная диагностика с аккуратным стадированием, адекватное планирование, а также подведение разумной дозы излучения наиболее оптимальным путём».*

Две тысячи одиннадцатый год, открыв собой начало нового десятилетия XXI века, остался в истории, и, как обычно, каждый из нас оценит его по-своему, со своих собственных позиций. Кто-то назовёт его удачным, кто-то всячески постарается забыть проблемы и сложности, связанные с ним. Но если абстрагироваться от личностного восприятия и оценить минувшие в лету 365 дней с позиции врача-онколога, в частности, радиотерапевта, то, скорее всего, для большинства из нас этот год окажется логическим продолжением года предыдущего, предыдущего десятилетия.

Итак, 2011 год. Минуло 115 лет с момента первого применения рентгеновского излучения с лечебной целью; эта дата обозначена в истории как 29 января 1896 года, когда некая миссис Ли, страдавшая раком молочной железы, прошла первый сеанс рентгенотерапии. Сто лет назад, в 1911 году, Мария Склодовская-Кюри получила Нобелевскую премию «за выдающиеся заслуги в развитии химии: открытие элементов радия и полония, выделение радия и изучение природы и соединений этого замечательного элемента». Она стала первой и на сегодняшний день единственной женщиной дважды лауреатом Нобелевской премии в мире. Монументальный труд Марии Склодовской-Кюри явился результатом колоссальной работы, начатой ей ещё совместно с супругом Пьером (первую Нобелевскую премию по физике они получили вместе в 1903 году), по изучению радия и последующих первых робких попыток его применения в лечебных целях, в виде примитивных аппликаций на опухоль, тем не менее, приводивших к невиданному ранее лечебному эффекту у ряда пациентов. В настоящее время этот первый радиоактивный элемент поистине переживает своё второе рождение, словно подтверждая тем самым закон диалектики о поступательности и повторяемости процесса развития с прохождением через отрицание, переосмысление и принятие чего-либо в некоем новом качестве. Примеров тому в лучевой терапии масса, и, наверное, можно сказать, что 2011 год явился очередным отражением поступательного развития этой клинической дисциплины.

Революций не произошло, всё вроде бы осталось на своём месте. Но, тем не менее, время всегда вносит определённые коррективы, заставляя постоянно пересматривать подходы к лечению, что отражается в нюансах. Аккорд звучит по-прежнему мощно, меняются его оттенки. Лучевая терапия также занимает весьма прочные позиции, по-прежнему являясь одним из наиболее эффективных, а подчас и единственным методом лечения онкологических больных. Согласно мнению многих учёных, свыше 50% больных в развитых странах должны получать лучевую терапию на том или ином этапе лечения [1]. Повреждающая доза ионизирующего излучения может быть подведена к очагу тремя основными путями: методом дистанционного облучения с помощью специальной аппаратуры, методом брахитерапии с внедрением источников непосредственно в опухоль или максимально близко к её поверхности, или системно, с применением радиофармацевтических препаратов, вводимых в организм и накапливающихся в опухолевых очагах в соответствии с тропностью к ним.

Из вышеупомянутых методов дистанционная лучевая терапия используется наиболее широко, возможно, поэтому уровень развития современной техники для её осуществления действительно впечатляет. Тем не менее, даже самые продвинутые методики довольно быстро внедряются в нашу повседневность, становясь практически рутинными, что, с одной стороны, и неплохо, а с другой – мо-

жет таить в себе определённую опасность. Поэтому, в первых строках нашего повествования хотелось бы упомянуть ту мистическую и уже привычную уху онколога аббревиатуру – IMRT – и тот по-новому пристальный взгляд на эту технологию, что был привнесён минувшим годом.

### 2011 год: осторожно, IMRT!

Разработка концепции IMRT (интенсивно-модулированной лучевой терапии) относится к 1978 году [2], однако компьютерная техника, необходимая для реализации таких планов, появилась лишь в начале 1990-х годов. Внедрение этой технологии, осторожное поначалу, а также первые и весьма яркие и обнадеживающие результаты – всё это вскоре привело к быстрому увеличению количества центров, использующих IMRT, разработке новой аппаратуры для дистанционной лучевой терапии. К концу первого десятилетия XXI века около 51% всех программ дистанционной лучевой терапии в мире было реализовано через технологии IMRT. При этом стоимость лечения также резко возросла именно по той же самой причине – за счёт IMRT. Так, в США произошёл значительный скачок в стоимости лучевой терапии с 800 миллионов долларов в 2000 году до 2 миллиардов к концу 2009 года. Согласно опросу, проведённому в США [4], три основных мотива, побуждающих практикующих радиотерапевтов активно внедрять технологии IMRT, следующие: 1) максимальное щажение здоровых тканей (88% ответов), 2) возможность эскалации дозы (85%) и 3) желание стать конкурентоспособными в экономическом плане (62%). Девяносто один процент опрошенных из тех, кто пока не использовал этот метод, планировали внедрить его в ближайшее время.

Но, несмотря на это, в настоящее время недостаточно проспективных рандомизированных исследований, доказывающих клинические преимущества IMRT в лечении больных с опухолями основных локализаций в сравнении с 3-D конформным облучением. В Соединённых Штатах, где есть наилучшие возможности для проведения подобных исследований, учёные столкнулись с особой проблемой: крайне сложно набрать больных в не-IMRT группу, поскольку лечебные учреждения всячески лоббируют новые дорогостоящие технологии, чтобы оставаться экономически стабильными. В Европе эти методики используются реже: так, в Бельгии около 50% центров применяют IMRT, в Англии – менее 50%. В Индии и Южной Африке эти цифры и того ниже: не более 25%.

Несколько небольших сравнительных исследований [5, 6], а также рандомизированных исследований III фазы [7, 8] были проведены в США, Европе и Азии. Общий вывод их заключался в том, что использование IMRT способствовало уменьшению процента осложнений, тогда как данных в отношении локального контроля и общей выживаемости было явно недостаточно [3]. Иными словами, однозначного подтверждения преимущества IMRT перед менее сложными технологиями пока нет. Скорее всего, для этого требуется время.

Да, действительно, технология IMRT подразумевает обеспечение высокого соответствия распределения поглощённой дозы с формой и конфигурацией мишени, т.е. опухоли, и, следовательно, снижение дозы на соседних здоровых тканях, в том числе и критических органах. Именно это преимущество делает IMRT столь привлекательной и столь широко используемой. Однако противовесом этому явному преимуществу являются высочайшая сложность процесса планирования IMRT, техника подведения дозы к очагу и, следовательно, крайне высокий риск ошибки на любом из этапов облучения. И в этом кроется серьёзная проблема, грозящая порой обернуться настоящей катастрофой.

В 2010 году в «New York Times» появилась целая серия публикаций об аварийных ситуациях и несчастных случаях, связанных с технологиями IMRT и IGRT, в ряде онкологических центров США. После того, как несколько пациентов погибли от страшных лучевых осложнений по причине трагических ошибок технического характера, и эти случаи стали достоянием общественности, контролирующими структурами совместно с журналистами The Times было проведено глубокое расследование с изучением документации, интервьюированием врачей радиотерапевтов, медицинских физиков, учёных из ведущих онкологических центров США, а также представителей правящих структур. Выяснилось, что человеческий фактор сыграл немалую роль в развитии трагических событий.

Чем сложнее техника, тем шире поле для возможной ошибки – сбой программного обеспечения, недостаточной безопасности процедуры, неадекватности кадрового обеспечения и обученности персонала. Работа с подобной аппаратурой требует серьёзной подготовки. Для примера, в Англии, где 97% аппаратов для лучевой терапии обладают возможностью использования IMRT, только 37 центров из 50 имеют соответствующим образом обученный персонал. По общему мнению интервьюированных специалистов, центры слишком доверяют новому оборудованию, новым компьютерным системам, как если бы они постоянно тестировались, хотя на самом деле этого не происходит. Никто не знает точно, как часто случаются ошибки. Они практически никогда не регистрируются, а клинически зачастую проявляют себя слишком поздно. В большинстве случаев явные клинические осложнения представляют собой «нормальные» лучевые реакции тканей на облучение – но граница между ними и последствиями переоблучения вследствие ошибки порой настолько хрупка и неопределённа, что дебаты по этому поводу могут быть бесконечными.

Расследование «New York Times» привело к тому, что группа экспертов – радиационных онкологов, медицинских физиков, дозиметристов – из нескольких крупных онкологических центров США сформулировали резюме о правилах безопасности применения IMRT с конкретными рекомендациями для практикующих специалистов, позволяющих максимально избежать ошибок в лечении. Это руководство было опубликовано именно в 2011 году

в одном из журналов, издаваемых ASTRO, «Practical Radiation Oncology», и размещено на сайте [12].

Положения об обеспечении безопасности IMRT, представленные в руководстве, направлены, прежде всего, на предотвращение ошибок, связанных с человеческим фактором. Кроме того, несколько пунктов фокусируют наше внимание на методах, позволяющих уменьшить вероятность погрешности по причине сбоя в работе машин. Самые важные, на наш взгляд, моменты – в следующем:

а) вся команда должна состоять из квалифицированных, доверяющих друг другу специалистов, обученных для ведения всех необходимых этапов лечебного процесса: предлучевая подготовка, планирование, оценка качества лучевой терапии, непосредственное лечение. Каждый индивидуум должен иметь соответствующую разрешительную документацию. Дополнительное обучение по IMRT абсолютно необходимо;

б) обязанности каждого члена команды чётко определены в документе с целью предотвращения катастрофических ошибок, связанных как с погрешностями технического характера, так и с человеческим фактором. Функциональный процесс, включающий в себя 54 последовательных ступени, описан пошагово от самого начала до завершения лечения и включает несколько уровней контроля на стадиях передачи пациента и данных о нём от одного специалиста другому; отдельно прописаны конкретные рекомендации для предотвращения технических ошибок;

в) несмотря на важность фактора времени в лечении, спешки при использовании технологии IMRT быть не должно. Неоправданное вмешательство извне в целях изменения общей длительности курса чревато ошибками. Должны быть предусмотрены вынужденные перерывы для дополнительной верификации и оценки качества как минимум на нескольких ключевых моментах лечебного процесса.

Возникает вопрос: насколько актуальна данная проблема в пределах России? Стоит ли уделять этому столь повышенное внимание, если пока лишь единичные центры более-менее широко используют технологию IMRT? На самом деле, действительно нужно задуматься об этом уже сегодня и взять вышеупомянутые рекомендации на вооружение. Несмотря на то, что российская лучевая терапия в течение нескольких десятилетий серьёзно отставала от мировой, в настоящее время оснащение российских онкологических центров современной радиологической аппаратурой в рамках Национальной онкологической программы продолжается быстрыми темпами. В 2011 году четырнадцать онкологических центров России получили субсидии на закупку необходимого современного оборудования, прежде всего для лучевой терапии, на сумму почти 6 млрд рублей; в 2012 году планируется оснащение ещё 14 центров в весьма сжатые сроки. Введение аппаратуры в эксплуатацию, её освоение и даже получение первых положительных результатов лечения (!), предусмотренные программой, ограничены жёсткими временными рамками. Во многих случаях освоение

новых технологий отдано на откуп врачам и физикам, доселе имевшим дело исключительно со старенькими ускорителями или гамма-установками и относительно простыми планирующими системами и компьютерными программами. Зачастую обучающий процесс, подразумевающий скрупулёзное изучение аппаратуры и ежедневную работу на ней под жёстким контролем знающих специалистов в течение не одного года, сводится к 2-3-дневным консультациям, а затем процесс постижения высоких материй начинает напоминать барахтанье не умеющего плавать в пруду. Обучение методом проб и ошибок, кадровые проблемы, уровень начальной подготовки специалистов в лучевой терапии... Стоит ли говорить о том, чем это может быть чревато, и о какой эффективности лечения тогда можно вести речь?..

Тем не менее, как говорится, не боги горшки обжигают, и рано или поздно прогрессивные технологии войдут в нашу повседневность. Хорошее не должно быть отринуту по причине некомпетентности, а технология IMRT по своей сути является весьма перспективной. Поэтому уже сегодня на волне абсолютно логичного пересмотра отношения к этой методике после первых традиционных восторженных отзывов или, если хотите, в результате диалектически обоснованной переоценки на основании накопленного многочисленными центрами опыта необходимо взять имеющиеся рекомендации на вооружение, дабы избежать повторения чужих, порой фатальных, ошибок.

### 2011 год: взгляды на фракционирование дозы

Возможность точно сфокусировать пучок ионизирующего излучения на опухоли и тем самым избежать переоблучения здоровых тканей благодаря современным высокоточным технологиям лучевой терапии по теории может позволить врачу увеличить дозу, подводимую к опухоли, и даже сделать это в кратчайшие сроки, то есть, интенсифицировать лечение. Когда-то в начале прошлого века лучевая терапия как раз и начиналась с массивного облучения опухолевого очага однократно либо двукратно, но в большой дозе. Однако выраженные лучевые осложнения со стороны здоровых тканей, которые неминуемо повреждались в условиях отсутствия какой-либо предлучевой подготовки пациента, а также сильнейшая интоксикация из-за массивного распада опухолевых клеток не позволили продолжать облучать больных таким способом.

Тем не менее, подведение больших доз излучения в кратчайшие сроки было абсолютно логично, вот только обоснование пришло гораздо позднее. Радиобиологические исследования второй половины XX века показали, что чем выше доза, подведённая к опухоли одномоментно, тем большее количество опухолевых клеток погибает сразу. Так, однократное облучение в дозе 30 Гр приводит к гибели 95% опухолевых клеток, а увеличение дозы до 80 Гр – 99,5%, то есть практически всей опухоли! Однако потребовался почти целый век, чтобы вновь вернуться к

идеологии короткого по времени, но интенсивного облучения, оценив её уже на новом витке развития техники и технологий.

К ускоренным курсам лучевой терапии мы в любом случае должны были бы вернуться, хотя бы по той простой причине, что они крайне удобны и для пациента, и для ухаживающих за ним родственников. В наш стремительный век было бы слишком большой роскошью останавливаться лишь на традиционном, пусть надёжном и тысячекратно испробованном на миллионах пациентов, режиме «2 Гр 1 раз в день 5 дней в неделю», затрачивая на курс лечения месяц, а то и два. Но удобство короткого курса – это ещё не главное его преимущество. Как показывают уже многочисленные исследования по применению ускоренного фракционирования лучевой терапии в радикальном либо паллиативном лечении больных с опухолями различных локализаций, это может быть более эффективно! Подведение радикальной дозы лучевой терапии в максимально сжатые сроки в ряде случаев позволяет преодолеть исходную радиорезистентность некоторых опухолей. Ярким примером является стереотаксическое облучение метастазов в головной мозг одной из наиболее устойчивых к традиционным режимам лучевой терапии опухоли – гипернефроидного рака почки. Результаты нескольких исследований по этой проблеме, увидевших свет в конце 2010 и 2011 годах, показали статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у этой категории пациентов, которые совсем недавно считались абсолютно некурабельными [9-11].

Однако даже удобство и эффективность укороченных режимов отнюдь не подразумевает их фривольное использование. Причиной тому – высокая вероятность развития лучевых осложнений, как ранних, так и поздних, поэтому каждый вариант альтернативного фракционирования должен быть рассмотрен тщательно, изучен всесторонне в рандомизированных исследованиях. Результаты нескольких таких исследований увидели свет в прошедшем году.

В 1997 году были опубликованы результаты крупного мультицентрического рандомизированного исследования Saunders et al. [13] по применению альтернативного режима фракционирования дозы лучевой терапии в сравнении с традиционным в лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого. Этот режим получил название CHART по аббревиатуре Continuous Hyperfractionated Accelerated RadioTherapy (непрерывная гиперфракционированная ускоренная лучевая терапия). Он подразумевает облучение по весьма интенсивному графику, не простому не только для больного, но и для отделения, где он лечится: 3 раза в сутки с интервалом 6-8 часов в разовой дозе 1,5 Гр без каких-либо перерывов на выходные, в результате чего курс лечения сокращается до 12-13 дней. Результаты показали статистически достоверное снижение риска смерти на 24% и увеличение 2-летней выживаемости на 9%, причём наилучшие показатели были отмечены для больных плоскоклеточным раком: как показал последующий анализ 1999

года, для них было характерно даже снижение риска метастазирования. Но при этом частота развития лучевых осложнений (дисфагия III-IV степени, пневмониты) была, естественно, выше в группе CHART.

Кроме уже вышеупомянутого преимущества в подведении радикальной дозы за укороченный промежуток времени, теоретически этот режим представляется наиболее подходящим для опухолей, способных к быстрой репарации повреждений. Повторные облучения в течение суток, скорее всего, приведут к гибели большинства клеток, получивших сублетальные повреждения после первого сеанса. Исследования конца 1990-х-начала 2000-х годов, подтвердившие определённые преимущества CHART перед традиционным фракционированием, привели к тому, что многие центры Европы внесли этот режим в свои стандарты лечения и рекомендовали применять его, в частности, при облучении больных немелкоклеточным раком лёгких как начальных, так и более поздних стадий. Но на практике режим, что называется, не пошёл. Неудобно. Трудоёмко. Без выходных, да и токсично, да и преимущество не слишком великое, да и вообще... Мнения на этот счёт у научной общественности были весьма противоречивы. Необходимо было исследование с более солидным сроком наблюдения, чтобы оценить хотя бы пятилетние результаты лечения. И вот в 2011 году в Зелёном Журнале ESTRO «Radiotherapy and Oncology» появился сравнительный анализ данных, полученных в ходе мультицентрического рандомизированного исследования III фазы CHARTWEL, ARO 97-1. Его результаты показали, что показатели общей выживаемости за 2-, 3- и 5-летний период если и отличались в пользу режима CHART, то весьма незначительно (31%, 22% и 11% при CHART против 32%, 18% и 7% при использовании традиционного фракционирования). Показатели локального контроля над опухолью и частота возникновения отдалённых метастазов также были весьма схожи, при этом интенсификация облучения закономерно увеличила частоту развития острых дисфагий и лучевых пневмонитов. Однако дополнительный анализ выявил явную тенденцию к улучшению показателей локального контроля после CHART у больных с большим размером первичной опухоли или массивным поражением регионарных лимфоузлов ( $p = 0,006-0,025$ ), а также после неoadьювантной химиотерапии ( $p = 0,019$ ). Это исследование ещё раз показало, что временной фактор играет немалую роль в лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого, и необходимы новые исследования по интенсификации лучевой терапии у данной категории пациентов.

Ещё один пример успешного применения альтернативного фракционирования дозы относится к теме весьма интригующей и актуальной – адьювантной лучевой терапии рака молочной железы. Тот факт, что послеоперационная лучевая терапия показана большинству даже удачно прооперированных пациенток, в настоящее время не вызывает сомнений. Одним из наиболее дискуссионных вопросов всегда оставался вопрос о сроках её проведения.

Стандартный режим облучения (50 Гр за 25 фракций в течение 5 недель) до сих пор остаётся наиболее широко используемым. Однако различные онкологические центры мира применяют весьма разнообразные режимы фракционирования дозы при облучении больных раком молочной железы, и выбор этот зачастую определяется не только традициями центра. Большую роль в этом вопросе играет проблема соотношения во времени адьювантной химиотерапии и лучевой терапии. Оптимальная последовательность этих видов лечения на послеоперационном этапе неизвестна. Проспективных исследований, способных пролить свет на данную проблему, немного, результаты их опять-таки противоречивы, но на основании имеющихся данных европейские эксперты рекомендуют при наличии показаний к химиотерапии начать адьювантное лечение именно с неё, а затем в пределах шести, максимум семи, месяцев после операции начать лучевую терапию. Казалось бы, на этом соглашение достигнуто. Однако на практике мы зачастую встречаемся с ситуациями, когда положенные полгода уже остались позади, а пациентка по той или иной причине всё ещё продолжает получать химиотерапию. При этом самый смысл именно послеоперационной лучевой терапии утрачивается. Какой радиотерапевт не роптал хоть единожды по этому поводу? Непримируемость ряда специалистов с подобными ситуациями способствовала поиску различных путей решения проблемы. Без сомнения, отсрочивание любого из методов может быть потенциально опасно, поэтому идеальным решением было бы одновременное их применение.

В настоящее время именно химиолучевое лечение является стандартом лечения таких солидных опухолей, как рак лёгкого, прямой кишки, головы и шеи, шейки матки. Абсолютно логично стремление исследователей найти оптимальную комбинацию и при раке молочной железы. Тем не менее, подобных программ в настоящее время не существует по причине высокой токсичности такого лечения, особенно при применении антрациклин-содержащих схем химиотерапии, а также таксанов.

Ещё один путь решения проблемы – сокращение длительности курса лучевой терапии за счёт выбора иного режима фракционирования, что позволило бы провести укороченное облучение в промежутке между операцией и началом адьювантной химиотерапии.

Для ограниченной части больных, перенесших органосохраняющую операцию, эта проблема может быть решена путём применения так называемого парциального облучения молочной железы (АРВИ), либо методом брахитерапии, либо интраоперационно, электронным или рентгеновским пучком. Это весьма удобный вариант лучевого воздействия, позволяющий в течение недели после операции закрыть вопрос и об облучении. Но отбор пациенток для подобного метода адьювантной лучевой терапии должен быть воистину строжайшим, дабы минимизировать риск локального рецидива в ипсилатеральной молочной железе. Поэтому, согласно критериям отбора ASTRO 2009 [8], парциальное облучение мо-

лочной железы может быть безопасно применено у больных раком молочной железы лишь в возрасте старше 60 лет, с малым размером уницентричной опухоли (T1), резецированной в пределах здоровых тканей с границей не менее 2 мм от края, без признаков поражения удалённых лимфоузлов и лимфоваскулярной инвазии, а также обширного внутрипротокового компонента; с позитивным рецепторным статусом и при условии отсутствия какого-либо неoadьювантного лечения. Несмотря на то, что это достаточно ограниченная группа пациенток, только у них результаты адьювантной лучевой терапии могут быть сопоставимы с таковыми при использовании облучения всего объёма молочной железы. А как быть с остальными?..

Более того, в декабре 2011 года впервые появилось упоминание об исследовании, инициированном специалистами MD Anderson Cancer Center, результаты которого ещё не опубликованы, но уже были представлены в рамках симпозиума по раку молочной железы в Сан-Антонио, Техас, США, в середине декабря прошедшего года. Речь идёт о ретроспективном анализе более 130 тысяч случаев лечения рака молочной железы методом лампэктомии с последующей лучевой терапией, с применением либо парциального облучения, либо включения всего объёма молочной железы. Результаты показали, что количество мастэктомий, выполненных в последующие 5 лет после лечения по причине локального рецидива заболевания, было в 2 раза выше после АРВИ, нежели после облучения всего объёма органа. Использование парциального облучения также значительно чаще приводило к различным инфекционным осложнениям, связанным с внедрением катетеров, некрозу жировой клетчатки, развитию более выраженного болевого синдрома и даже переломам рёбер.

Конечно, тот факт, что исследование не является рандомизированным, изначально снижает уровень его доказательности. За годы, прошедшие с первых попыток применения АРВИ в MD Anderson Center, качество парциального облучения значительно улучшилось, по мнению экспертов. Но на волне периодически проявляющегося скепсиса в отношении метода это исследование является ещё одним логическим отражением развития событий, более глубокой оценкой по мере накопления новых данных.

Тем не менее, временной фактор всегда оставался огромным преимуществом АРВИ. Можно ли сократить общую длительность курса при облучении всего объёма молочной железы? Этим вопросом учёные озадачены на протяжении минимум двух десятилетий.

Предположение о целесообразности применения альтернативных режимов облучения при раке молочной железы было подтверждено одним из двух крупных исследований START, инициированных в Великобритании и призванных оценить влияние величины фракции на эффективность адьювантной лучевой терапии (UK-START Trial A, 2008 [14]. А вот UK-START Trial B [15] на результатах лечения 2215 больных исследовало приемлемость

весьма удобного в практическом отношении гипофракционированного режима 40 Гр за 15 фракций в течение 3 недель в сравнении с традиционным режимом 50 Гр за 5 недель, что и было подтверждено.

После того, как в 2010 году в *New England Journal of Medicine* были опубликованы отдалённые 10-летние результаты канадского исследования Whelan et al. [16] по сравнению укороченного и стандартного режимов лучевой терапии, несколько признанных экспертов от ASTRO сформировали научный совет с целью определить основные показания к гипофракционированному облучению молочной железы. В основу анализа для будущих клинических рекомендаций, которые увидели свет именно в 2011 году [17], легли результаты четырёх крупнейших проспективных исследований, двух канадских и двух британских, опубликованных за последние 5 лет и продемонстрировавших схожие показатели локального контроля и примерно одинаковое число поздних осложнений. Согласно рекомендациям экспертов, укороченный гипофракционированный курс лучевой терапии на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) может быть применен у больных после органосохраняющих операций при выполнении условий: 1) возраст старше 50 лет, 2) стадия pT1-2N0, 3) больные не получали химиотерапию, 4) при планировании колебание дозы в пределах молочной железы  $\pm 7\%$ ; сердце должно быть полностью исключено из зоны облучения. Больные, удовлетворяющие данным требованиям, составляют в настоящее время немалую часть оперированных пациенток, и теперь мы получили реальную возможность применять более короткий и удобный курс дистанционной лучевой терапии для их лечения. Для всех остальных больных, прошедших через органосохраняющее оперативное лечение, не было достигнуто согласия в отношении гипофракционированного облучения, но это отнюдь не должно быть воспринято как категорический отказ.

### 2011 год: новая терминология?

Возможно, в 2012 и ближайшие годы найдется однозначное решение проблемы адьювантной лучевой терапии раннего рака молочной железы, как в отношении сроков её проведения, так и зон облучения, и даже, вероятно, привнесется нечто новое в терминологию. Как вам термин «фокальная радионуклидная брахитерапия»? Первое ощущение – авторы смешали несмешиваемое. Радионуклидная терапия всегда подразумевала собой системное воздействие открытыми радиоактивными источниками, тогда как брахитерапия – сугубо контактный метод облучения закрытыми изотопами. Тем не менее, учёные университета Техасского Центра по изучению здоровья, Сан-Антонио, США, в 2011 году опубликовали результаты исследования по применению изотопов рения, Re-186 и Re-188, на липосомах для облучения послеоперационной полости и дренирующих лимфоузлов при раннем раке молочной железы [18]. Речь идёт о введении изотопов рения в терапевтической дозе на липосомах в полость после лампэктомии, где они удерживаются в те-

чение некоторого времени, доставляя дозу излучения стенкам полости, и затем медленно мигрируют по дренирующим сосудам подобно тому, как это сделали бы злокачественные клетки из первичного очага. Достигнув лимфоузла, липосомы с изотопом задерживаются в нём, и при этом лимфоузел также получает терапевтическую дозу ионизирующего излучения. Этот дизайн был верифицирован на серии исследований на животных и данными лимфосцинтиграфии человека. Авторы полагают, что немедленное введение радиоактивного изотопа в полость после удаления первичной опухоли может предотвратить локальные рецидивы в непосредственной близости от этого очага. Расчеты показали, что терапевтическая доза в пределах стенок полости определяется на глубине 2 мм для рения-186 и 5 мм для рения-188. При этом на глубине 1 см наблюдается резкое падение дозы до 1,3% от терапевтической дозы для рения-186 и до 3,7% – для рения-188. Таким образом, исключается переоблучение здоровых тканей, тогда как области наивысшего риска получают терапевтическую дозу ионизирующего излучения. Планируются дальнейшие клинические исследования. Каковы будут его результаты – пока неизвестно, и в настоящее время подобный метод облучения при раке молочной железы с применением радиоактивных изотопов рения вполне закономерно вызывает определённую долю скепсиса. Но минувший 2011 год оказался, если можно так сказать, годом второго рождения для другого элемента – радия, о чём мы уже упоминали в начале данного сообщения.

### 2011 год: второе пришествие элемента

Воистину, история этого элемента является ещё одним подтверждением того, что всё в жизни развивается по спирали. Несмотря на то, что радий явился тем самым первым радиоактивным изотопом, полученным великими учёными, супругами Марией Склодовской-Кюри и Пьером Кюри, которые провели гигантскую работу, перелопатив около 7 тонн урановой руды в течение двух лет в своей маленькой лаборатории, сегодня на радий смотрят новыми глазами. Именно на нём сфокусировано особое внимание учёных, занимающихся проблемой поиска наиболее подходящего кандидата для системной, или радионуклидной, лучевой терапии – и небезосновательно! До сего времени радий считался экспериментальным изотопом, исследования в отношении его клинической эффективности продолжались на протяжении при- мерно десяти лет.

В таблице Менделеева радий располагается в одном столбце с кальцием и стронцием, проявляя, таким образом, определённую схожесть свойств. Так же как эти элементы, радий обладает тропностью к метаболически активной костной ткани. Радий-223 (период полураспада – 11,4 дней) распадается через цепочку короткоживущих дочерних радионуклидов с испусканием четырёх альфа-частиц. Альфа-частицы – это относительно тяжёлые заряженные частицы, представляющие собой ядра атома гелия с зарядом 2+, производящие плотно-ионизирую-

щие треки при прохождении через вещество. Пробег альфа-частиц крайне мал (менее 100 микрон), но при этом они несут колоссальное количество энергии в расчёте на единицу длины трека, позволяющее изначально вызывать невосстановимые двухнитевые разрывы нитей молекулы ДНК. Переоценить значение этого факта весьма сложно, ведь большое количество больных с костными метастазами обладают резистентностью к цитотоксическим препаратам.

Альфа-излучение более мутагенно, если сравнивать его с бета-излучением по воздействию на единичные клетки, но этот эффект может быть компенсирован именно использованием альфа-эмиттеров в качестве таргетных радионуклидных препаратов для облучения опухолевых очагов малого размера, в частности, костных метастазов. При этом доза, приходящаяся на клетки красного костного мозга, оказывается намного меньше, чем доза на поверхности кости, которая образует костную полость, содержащую мозг – именно из-за краткости альфа-треков. Коэффициент накопления в костной ткани по отношению к костному мозгу у радия-223 составляет 10,3 (для сравнения: у стронция-89 – 1,6, у самария-153 – 4,4), поэтому преклинические и пилотные исследования I фазы с повышением дозы не смогли продемонстрировать дозозимитирующей токсичности [19]! Временная миелосупрессия была зарегистрирована, но она не достигла 1 степени по шкале WHO, даже при использовании высоких доз радиофармпрепарата (200 кБк/кг) у пациентов, получавших не однократное лечение химиопрепаратами! Весьма примечателен тот факт, что, в отличие от других остеотропных радионуклидов, экскреция радия-223 происходит в основном через гастроинтестинальный тракт, и лишь малая часть (менее 10%) элиминируется почками.

Первые клинические исследования показали, что инъекции препарата приводят к уменьшению болевого синдрома примерно у такого же числа пациентов с костными метастазами, что и другие остеотропные радионуклиды (70-75%). При этом было замечено, что уровни PSA и щелочной фосфатазы имели стойкую тенденцию к снижению у всех больных после лечения хлоридом радия-223 по сравнению с плацебо, что может являться свидетельством противоопухолевого эффекта препарата [20].

До сих пор отношение к радионуклидной терапии костных метастазов было и остаётся, на наш взгляд, незаслуженно пренебрежительным. Об этом методе вспоминают лишь в тех безнадёжных ситуациях, когда все другие возможные методы лечения больных с множественными костными поражениями проявили свою неэффективность. Возможно, причиной тому являлось мнение о высокой миелотоксичности остеотропных препаратов (что далеко не всегда соответствует истине), а также отсутствие какого-либо влияния на общую выживаемость. И вот в 2011 году на очередном европейском мультидисциплинарном онкологическом конгрессе ESO, прошедшем в Стокгольме, были представлены результаты мультицентричного рандомизированного исследования III фазы по применению хлорида радия-223 в лече-

нии больных гормонорезистентным раком простаты с симптоматическими костными метастазами (ALSYMPCA). Пациенты, имевшие 2 и более костных очагов поражения, без признаков висцеральных метастазов, получавшие ранее лечение доцетакселом либо имевшие противопоказания к химиотерапии, были распределены на 2 группы. Больные в первой группе получали хлорид радия-223 (до 6 инъекций с промежутком в 4 недели) на фоне оптимального поддерживающего лечения, во второй группе – плацебо при тех же условиях. Начав исследование в 2008 году, учёные планировали выдержать как минимум 3-х-летний период наблюдения, но уже 3 июня 2011 года по решению Независимого Комитета мониторинга данных исследование было остановлено раньше срока ввиду очевидности значительных преимуществ лечения. Средняя выживаемость в исследуемой группе (541 больной) составила 14 месяцев против 11,2 месяцев в контрольной группе (268 больных), а средний промежуток времени до развития новых костных метастазов – 13,6 месяцев в первой группе против 8,4 во второй. У 3/4 больных, получивших инъекции радия, изначально повышенный уровень щелочной фосфатазы снизился до нормы либо уменьшился на 30% и более от первоначального в отличие от группы плацебо, при этом частота встречаемости и выраженность побочных эффектов (в основном со стороны ЖКТ) были примерно одинаковы в обеих группах. Столь замечательные результаты позволили авторам сделать вывод, что препарат хлорида радия-223, получившего патентованное название Альфарадин, может стать новым стандартом лечения больных гормонорезистентным раком простаты с метастазами в кости.

Конечно, события в лучевой терапии 2011 года не ограничиваются лишь вышеупомянутыми разработками и руководствами. Множество результатов проспективных рандомизированных исследований было опубликовано в ведущих журналах, ещё больше готовится к публикации. Большинство из них подтверждают данные, уже полученные ранее. Каждое из исследований имеет свои особенности, оценить которые нам предстоит уже в 2012 и последующие годы.

Начавшись с элементарного и эмпирического, пройдя через пробы и ошибки, лучевая терапия за минувший век достигла космических вершин. Хвала тем пытливым учёным умам, которых никогда не останавливало знаменитое «Всё, что может быть изобретено, уже изобретено» (Чарльз Х. Дьюэлл, член комиссии Патентного Бюро США, 1899); благодаря им в арсенале лучевого терапевта и медицинского физика имеются фантастическая техника и современные технологии, о которых слышаны даже врачи неонкологических специальностей. Но сколь много бы не прошло времени, какие бы суперсовременные гаджеты не появились в руках специалистов, главные киты, на которых стоит успех лучевой терапии, останутся неизменными: точная диагностика с аккуратным стадированием, адекватное планирование, а также подведение разумной дозы излучения наиболее оптимальным путём.

## Литература

1. *Delaney G. et al.* The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines // *Cancer*. – 2005, Sep.15. – Vol.104(6). – P.1129-1137. Erratum in: *Cancer*. – 2006, Aug. 1. – Vol.107(3). – P.660.
2. *Levene M.B., Kijewski P.K., Chin L.M., Bjarngard B.E., Hellman S.* Computer-controlled radiation therapy // *Radiology*. – 1978. – Vol.129. – P.769-775.
3. *Veldeman L. et al.* Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol.9. – P.367-375.
4. *Mell L.K., Mebrotra A.K., Mundt A.J.* Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S. 2004 // *Cancer*. – 2005. – Vol.104. – P.1296-1303.
5. *Rothschild S. et al.* PET/CT with intensity modulated radiotherapy (IMRT) improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair analysis // *Radiation Oncology*. – 2007. – Vol.2. – P.22.
6. *Zelevsky MJ et al.* Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer // *Radiother Oncol.* – 2000. – Vol.55(3). – P.241-249.
7. *Pignol J. et al.* Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standard wedging technique for adjuvant breast radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol.66 (3. Suppl.1). – S1.
8. *Donovan E. et al.* Randomised trial of standard 2D radiotherapy versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy // *Radiother Oncol.* – 2007. – Vol.82. – P.254-264.
9. *Kim W.H. et al.* Early Significant Tumor Volume Reduction After Radiosurgery in Brain Metastases from Renal Cell Carcinoma Results in Long-Term Survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011, Jun. 1. [Epub ahead of print]
10. *Zelevsky M.J. et al.* Tumor Control Outcomes After Hypofractionated and Single-Dose Stereotactic Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Extracranial Metastases From Renal Cell Carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011, May 17. [Epub ahead of print]
11. *Quynh-Nhu Nguyen et al.* Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2010. – Vol.76. – №4. – P.1185-1192.
12. *Jean M. Moran et al.* Safety considerations for IMRT: Executive summary // *Practical Radiation Oncology*. – 2011. – Vol.1. – P.190-195.
13. *Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Gibson D., Parmer M.* Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial // *Lancet*. – 1997. – Vol.350. – P.161-165.
14. *Bentzen S.M. et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial // *Lancet. Oncol.* – 2008. – Vol.9. – P.331-341.
15. *Bentzen S.M. et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial // *Lancet*. – 2008. – Vol.371. – P.1098-107.
16. *Whelan T. et al.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.362. – P.513-520.
17. *Smith B.D. et al.* Fractionation for whole breast irradiation: an American Society For Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2011. – Vol.81. – №1. – P.59-68.
18. *Hryciuk BA. et al.* Pstlumpectomy focal brachytherapy for simultaneous treatment of surgical cavity and draining lymphnodes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol.79. – №3. – P.948-955.
19. *Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H.* High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the 6-emitter 223-Ra; adjuvant or alternative to conventional modalities? // *Clin. Cancer. Res.* – 2006. – Vol.12(20 suppl.). – P.6250s-6257s.
20. *Nilsson S. et al.* Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multi-centre, placebo-controlled phase II study // *Lancet. Oncol.* – 2007. – Vol.8. – P.587-594.