

¹ ГУЗ «Областной
клинический онкологический
диспансер», Центр лучевой
терапии «R-Spei»
(Ульяновск, Россия)

² ФГБУ «Национальный
медицинский
исследовательский центр
радиологии» Минздрава
России, Медицинский
радиологический научный
центр им. А.Ф. Цыба
(Обнинск, Россия)

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В 2021 ГОДУ С ПРИЦЕЛОМ НА БУДУЩЕЕ

Н.В. Деньгина¹, К.Б. Гордон²

RADIOTHERAPY IN 2021, LOOKING FORWARD

Н.В. Деньгина¹

*Кандидат медицинских наук, заведующая радиологическим отделением ГУЗ ОКОД,
Центр лучевой терапии «R-Spei»,
432017, Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90.*

К.Б. Гордон²

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения протонной
и фотонной терапии, врач-радиотерапевт ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, МРНЦ им. А.Ф. Цыба,
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4.*

N.V. Dengina¹

*Candidate of Medicine, Head of Department of Radiotherapy, Ulyanovsk Regional Clinical
Cancer Center, Center of TomoTherapy «R-Spei», Ulyanovsk, RU.
432017, Ulyanovsk, 12th of September str., 90.*

K.B. Gordon²

*Candidate of Medicine, radiation oncologist, senior researcher, Department of Proton
and Photon Therapy, MRRС named after A.F. Tsyb.
249036, Kaluzhskaya oblast, Obninsk, Korolyova str., 4.*

В статье представлена информация о недавних и наиболее значимых для сегодняшней практики событиях, публикациях и исследованиях по лучевой терапии в 2021 году и обозначены возможные перспективные направления будущих исследований в этой области.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак легкого, стереотаксическая лучевая терапия, рак молочной железы, парастернальные лимфоузлы, FLASH-RT.

The article provides information on recent and most significant for today's practice events, publications and studies on radiotherapy in 2021 and identifies possible promising directions for future research in this area.

Key words: radiotherapy, lung cancer, stereotactic body radiotherapy, breast cancer, internal mammary lymph nodes, FLASH-RT.

2021 год завершен. Для радиотерапевта он остался в истории как год, привнесший ряд аргументов в пользу ранее спорных данных, и как год, обозначивший будущую траекторию движения в лучевой терапии.

И снова PORT...

Вопрос целесообразности проведения послеоперационной лучевой терапии (PORT) у радикально прооперированных больных немелкоклеточным раком легкого вот уже на протяжении более 2 десятков лет волнует умы исследователей и практикующих врачей – с тех пор, как в 1998 году появились результаты первого крупного PORT мета-анализа, продемонстрировавшего крайне негативное влияние облучения на общую выживаемость прооперированных больных [1]. Шли годы, развивались

технологии, добавлялись новые исследования в «копилку» работ по адьювантному облучению при раке легкого – но ситуация оказывалась прежней: добавление лучевой терапии не только не улучшало, но ухудшало общую выживаемость прооперированных пациентов. На протяжении нескольких лет, тем не менее, международные клинические рекомендации включали наш метод на адьювантном этапе, но только для определенной категории пациентов – с R+ резекцией и поражением лимфоузлов средостения (N2). Ряд исследований продемонстрировало преимущества облучения у таких больных, в частности, данные крупного анализа на основе Национальной базы данных США от Robinson et al. [2], однако четких доказательств этого не было, поскольку данные были преимущественно ретроспективными. Отчаянно требовались результаты проспективных рандомизированных исследований. Главным нерешенным вопросом по-прежнему оставался следующий: дает ли PORT преимущества у пациентов с вовлеченными лимфоузлами средостения, то есть нужно ли обязательно облучать пациентов с N2? Результаты долгожданного рандомизированного исследования 3 фазы Lung ART были представлены на конгрессе ESMO в 2020 году, публикация появилась ближе к концу 2021 года [3]. Lung ART, инициированное еще в 2007 году, было призвано оценить роль адьювантного облучения средостения с применением современных технологий лучевой терапии у адекватно стадированных и радикально прооперированных больных НМРЛ с N2. Всего 501 пациент был включен, из них 252 получали PORT в течение 5 недель, а 249 вошли в контрольную группу. В итоге выживаемость без прогрессирования составила 47,1% с PORT и 43,8% в группе наблюдения, без статистической достоверности ($p=0,16$), общая выживаемость за 3 года оказалась также сопоставима (66,5% с PORT против 68,5% в контроле. При этом PORT почти наполовину снизила риск рецидива в средостении (25% против 46%) – но ценой более высокой сердечно-легочной токсичности, ставшей причиной смерти у 16,2% больных против 2,0% в группе контроля. В целом кардио-пульмональные осложнения 3-4 степени отмечены у 10,8% пациентов после PORT и у 4,9% из наблюдаемых больных. Основным вывод, сделанный главным исследователем Cecile Le Pechoux – PORT, даже с применением современных технологий лучевой терапии, не должна быть рекомендована как стандарт адьювантного лечения больных с II/III стадией НМРЛ с N2. Возможно, лишь отобранные пациенты с высоким риском рецидива будут выигрывать от послеоперационного облучения, но эти показания ученым еще предстоит четко определить, а появление результатов Lung Art наверняка должно изменить существующие международные рекомендации и ежедневную практику врачей.

Наконец, проспективное рандомизированное исследование китайских авторов **PORT-C** [4], на наш

взгляд, в очередной раз поставило жирное многоточие на проблеме послеоперационного облучения больных с резектабельным НМРЛ III стадии с поражением лимфоузлов средостения (N2). За период с 2009 по 2017 год были рандомизированы 394 пациента с IIIa pN2 стадией НМРЛ, но в окончательный анализ вошли 364 больных (184 в группе PORT, 180 в группе контроля). 3-D конформная лучевая терапия осуществлялась на 6 MeV линейных ускорителях, в дозе 50 Гр за 25 фракций. Трехлетняя ВБП в группе PORT составила 40,5% против 32,7% в контрольной группе, при этом медиана выживаемости также была выше в группе PORT – 22,6 мес. против 18,6 мес. в контроле (HR 0,84; 95% CI 0,65–1,09; $P=0,20$). И вновь, несмотря на номинально превосходящие результаты в группе PORT, статической значимости они не возымели. Однако, когда авторы проанализировали результаты лечения 310 больных, лечение и наблюдение за которыми велось в абсолютном соответствии с протоколом исследования, значимые различия в ВБП в пользу группы PORT все же были найдены (42,8% против 30,6%; HR 0,75; 95% CI 0,57–1,00; $P=0,05$). Выживаемость без локальных рецидивов ожидаемо и значимо была выше в исследуемой группе (71,9% против 58,4%; HR 0,56; 95% CI 0,39–0,80). Особенно стоит отметить, что авторы провели фактически несколько статистических анализов, включая: 1) всю популяцию (mITT), 2) строгих приверженцев протокола (PP), 3) пролеченных «как есть» (AT). Ни один из аналитических подходов не продемонстрировал убедительного влияния PORT на общую выживаемость, хотя в группе PP было отмечено увеличение ВБП после проведения облучения (HR 0,75).

Среди факторов, которые затрудняют правильную интерпретацию данных, авторы отмечают именно невысокую степень приверженности лечению. Однако это частое явление, и мы все понимаем, что «идеальных» пациентов просто не существует, и всегда могут быть отклонения от запланированного курса лечения. Мы живем в реальном мире, в котором достаточно большое количество непрогнозируемых интеракций, потенциально влияющих на исходы лечения, и это не всегда касается именно медицинской части. Поэтому очень важен выбор метода терапии, который будет полезен вне зависимости от строгости следования протоколу.

Компилируя полученные данные с результатами LungART, наши китайские коллеги также делают вывод о том, что проведение послеоперационной лучевой терапии при IIIa pN2 стадии и полной резекции опухоли не улучшает результаты лечения в целом, хотя имеются и некоторые положительные моменты (например, локальный контроль, приемлемая токсичность и т.д.).

Показано ли облучение всем пациентам с N2, как мы полагали некоторое время назад – скорее всего нет, это демонстрирует Lung ART. Явилось ли исследо-

вание китайских авторов еще одним подтверждением в пользу отказа от PORT – не столь очевидно. С одной стороны, китайские исследователи, как и их коллеги из исследования Lung ART, не показали преимуществ добавления адъювантного облучения средостения при N2: 3-летняя общая выживаемость была 78,3% в группе PORT против 82,8% в контроле, без значимых различий. Но при этом нельзя назвать исследование полностью негативным: слишком явно расходятся кривые ВВП в пользу PORT, хоть и без статистической достоверности. Авторами показано, что PORT, как локальный метод воздействия, достигает своей цели: вносит вклад в локальный контроль, улучшает ВВП и выживаемость без локального прогрессирования (66,5% против 59,7% за 3 года), снижает риск локальных рецидивов за 3 года (9,5% в группе PORT против 18,3% при наблюдении), хоть это, увы, и не отражается на общей выживаемости. Но НМРЛ IIIA pN2 стадии – это особая ситуация, где рассчитывать только на качественное локальное лечение не приходится, необходима адекватная и, скорее всего, более эффективная системная терапия. В любом случае, результаты исследования китайских авторов снова заставляют нас скрупулезно взвешивать все за и против при назначении PORT нашим пациентам и ожидать более четких рекомендаций от профессиональных сообществ в отношении того, кто же в первую очередь будет выигрывать от проведения послеоперационного облучения.

В России послеоперационное облучение при НМРЛ применяется порой необоснованно часто – видимо, мнение, что трехкомпонентное лечение в случае резектабельного рака предпочтительнее, достаточно сильно в нашем медицинском сообществе. В официальных рекомендациях АОР по НМРЛ нет четких указаний, в каких клинических ситуациях надо проводить адъювантную лучевую терапию; в рекомендациях RUSSCO отмечены относительные показания к проведению адъювантной лучевой терапии (многоуровневое поражение лимфатических узлов, выявленное интраоперационно; поражение бифуркационных лимфоузлов при раке верхней доли; экстракапсулярное распространение при поражении N2 лимфатических узлов; поражение самого высокого из резецированных лимфатических узлов (потенциально не радикальная резекция); неадекватная лимфаденэктомия на операции и/или N2 статус лимфатических узлов с выходом опухоли за пределы капсулы), однако четких указаний на то, что в этих клинических ситуациях показано облучение, в мировой литературе нет. Результаты исследований Lung Art и PORT-C – это солидный повод для пересмотра имеющихся подходов.

И снова о парастеральных лимфоузлах,

...а именно: играют ли они какую-либо роль в развитии локальных рецидивов или метастазирования?

Нужно ли воздействовать (оперировать, облучать) на парастеральную зону при инвазивном раке молочной железы? Эти вопросы опять-таки стоят перед научным онкологическим сообществом и практикующими врачами уже не одно десятилетие.

Данные 3 рандомизированных исследований по сравнению результатов радикальной мастэктомии по Холстеду с расширенной мастэктомией (с удалением парастеральных лимфоузлов), опубликованные в 1980–1990 годах, не выявили каких-либо преимуществ расширенной операции, после чего подобный подход был практически полностью забыт [5].

Отношение к профилактическому воздействию (облучению) на внутренние грудные лимфоузлы также долгое время оставалось прохладным. Одно дело, если имеются веские данные о метастатическом поражении этой зоны, полученные каким-либо методом визуализации или подтвержденные биопсией: тогда это реальная опухоль, теоретически и потенциально способная к росту и метастазированию. Другое дело, если облучать с профилактической целью, держа в голове возможность наличия микрометастазов в парастеральных лимфоузлах, то есть некое опасение, что эти лимфоузлы без какого-либо локального воздействия станут причиной большой катастрофы. Основные выводы многих исследований 1980–2000 годов по облучению парастеральной зоны сводились к следующему: эффект воздействия сомнителен, а вот грань между возможным выигрышем и риском осложнений слишком тонка. И лишь преимущественное применение более старых технологий не позволяет причислить подобные работы к числу весомых, учитывающих все нынешние реалии (биологические подтипы опухоли, лекарственная терапия и т.д.). Тем не менее, в рекомендациях крупных онкологических сообществ на рубеже веков конкретной информации о том, как действовать в отношении парастеральных лимфоузлов, не было. Решение на протяжении десятилетий было отдано на откуп радиотерапевту, призванному тщательно взвешивать все за и против, все риски и преимущества – однако, согласитесь, имея столь зыбкие основания из доказательной базы, сложно иметь четкие ориентиры. Вот поэтому так сильно ожидалось исследования, способные оценить вклад облучения парастеральной зоны в отдаленные результаты лечения больных с инвазивным раком молочной железы.

Они появились практически одновременно, в начале прошлого десятилетия, хотя публикации несколько припозднились. Дизайн канадского исследования MA20 и европейского EORTC 22922/10925 [6,7] был схож: пациентки после органосохраняющей операции или мастэктомии и адъювантного лекарственного лечения рандомизировались в группу расширенного облучения (молочная железа/грудная стенка + надподключичные и парастеральные лимфоузлы) или лучевой терапии только на молочную

железу или грудную стенку. Авторы французского исследования [8] отнесли более избирательно к проблеме выбора предмета рандомизации: сравнение проводилось между группами, где в поле облучения включались либо грудная стенка и надключичные лимфоузлы, либо добавлялось еще и парастеральное поле. Вскоре после публикации результатов этих исследований появился и их мета-анализ – настолько долгожданно они были [9].

И этот мета-анализ трех исследований торжественно присудил победу расширенному облучению региональных зон: ВВП HR 0,85, выживаемость без отдаленных метастазов HR 0,82, ОВ HR 0,88. Однако, когда отзвучали аплодисменты, появились вопросы и сомнения, да немало.

Самое главное: разница в результатах была действительно невелика (3–5%). В любых иных ситуациях даже большая разница могла бы быть расценена, как «отсутствие различий». Влияние на ОВ не доказано (+1–1,6% без достижения достоверности). По данным исследований MA20 и EORTC было невозможно оценить, за счет чего случился выигрыш, какая зона облучения внесла наибольший вклад в улучшение показателей – именно парастеральная или все же надключичная, или обе вкуче. В канадском исследовании MA20 среди всех больных с развившимся регионарным рецидивом 63% рецидивов зарегистрированы в подмышечной зоне и 27% – в надключичной зоне. Ни одного рецидива в парастеральной области не было отмечено, несмотря на то что подавляющее большинство пациентов имели N+ (90%). В исследовании EORTC 22922 частота рецидивов в парастеральных лимфоузлах как была низкой без облучения (0,8%), так осталась таковой после лучевой терапии (0,2%). Если предположить, что расширение объемов облучения имело бы выигрыш у больных с большим размером первичной опухоли и более массивным поражением лимфоузлов (а следовательно, и более высоким риском метастазов в парастеральной зоне), то результаты EORTC не поддерживают данную мысль. Чем больше была первичная опухоль, чем массивнее поражение лимфоузлов – тем меньше отмечено пользы от облучения регионарных зон; очевидно, отнюдь не лучевая терапия играет первую скрипку в подобных ситуациях, а лекарственное лечение. Наконец, отсутствие преимуществ добавления парастерального поля во французском исследовании оставляет осадок неудовлетворенности. Тем не менее, в рекомендациях NCCN 2016 года появилась обтекаемая фраза «если есть показания к облучению, то рекомендовано рассмотреть необходимость добавления парастерального поля». При этом большинство экспертов St.Gallen 2015 года по-прежнему не рекомендовали облучение парастеральной зоны.

Но в 2016 году явились датчане со своим новым видением того, быть или не быть облучению внутренних грудных лимфоузлов, и со своим элегантным

дизайном проспективного популяционного исследования: пациенткам с правосторонней локализацией опухоли проводилось облучение парастеральной зоны, а с левосторонней – нет [10]. Основными конечными точками были общая выживаемость, раково-специфичная смертность и частота отдаленных метастазов. В отличие от исследования EORTC, где почти половина больных имели N0, все пациенты из датского DBCG-IMN (n=3086) имели N+, а медиальные или центральные локализации опухоли отмечены более чем у 1/3 пациенток. И датчанам впервые удалось достичь статистически достоверного улучшения ОВ за 5 лет при облучении парастеральной зоны (75,9% против 72,2%) и снижения раково-специфической смертности (20,9% против 23,4%). При этом подгрупповой анализ показал, что наибольшее значение облучение имеет в случае медиальной/центральной локализации опухоли в сочетании с N+, а также при латеральной локализации при поражении 4 и более лимфоузлов. Для наиболее частой клинической ситуации – латеральная опухоль, N1 – добавление парастерального поля не давало преимуществ.

Авторы исследования EORTC 22922 до сих пор продолжают анализировать полученные результаты, уже спустя 15 лет после завершения набора больных. В 2020 году в журнале *Lancet Oncology* были опубликованы данные по отдаленным непосредственным результатам за 15 лет [11], а буквально недавно – в конце июля 2021 года – в *Journal of Natural Cancer Institute* были проанализированы данные, касающиеся поздних лучевых осложнений [12]. В отношении общей выживаемости за 15 лет тенденция была полностью сохранена: разница составила всего 2,2%, не достигнув статистической достоверности (73,1% при облучении лимфоузлов против 70,9% без него, $p=0,36$). Весомых различий в ВВП и выживаемости без отдаленных метастазов также не отмечено. Расширение объемов облучения позитивно сказалось лишь на снижении риска локорегиональных рецидивов (24,5% против 27,1%, $p=0,024$) и смертности от рака молочной железы (16,0% против 19,8%, $p=0,005$), хотя, опять-таки, разница была невелика. Но если преимущество облучения парастеральной зоны все же сомнительно, то потенциальный риск осложнений от этого вполне реален. Кумулятивная частота легочных фиброзов за 15 лет оказалась достоверно вдвое выше при добавлении полей на лимфоузлы: 5,7% против 2,9% ($P < .001$), кардиальный фиброз также регистрировался чаще (1,9% против 1,1%, $P=.07$), так же как и любая сердечная патология (11,1% против 9,4%, $P=.04$), хотя в целом радует, что общая частота подобных осложнений была невелика, даже при проведении преимущественно конвенционального облучения.

Наконец, в 2021 году появился еще один аргумент в споре «за» и «против» облучения парастеральной зоны в виде результатов еще одного рандомизированного мультицентрического исследования 3 фазы,

на этот раз от корейских авторов Kim et al. [13]. На протяжении почти 12 лет – с 2008 по 2020 гг. – авторы оценивали результаты лечения 735 пациенток, получавших адъювантную лучевую терапию после радикальной мастэктомии или органосохраняющей операции и системной терапии на грудную стенку/молочную железу и региональные зоны с включением парастернальных лимфоузлов или без них. Безрецидивная выживаемость (первичная конечная точка) за 7-летний период наблюдения статистически достоверно не различалась между двумя подгруппами (81,9% против 85,3%; HR 0,80; 95% CI, 0,57–1,14; log-rank P = .22), так же как и общая выживаемость, и выживаемость без отдаленных метастазов. Достоверные преимущества имели пациентки с медиальной и центральной локализациями опухоли: у них 7-летняя ВБП составила 81,6% без парастерального облучения против 91,8% с включением этой зоны (HR, 0,42; 95% CI, 0,22–0,82; log-rank P = .008), и раково-специфическая смертность также была ниже (10,2% против 4,9%, HR, 0,41; 95% CI, 0,17–0,99; log-rank P = .04). Подгрупповой анализ показал, что достоверно выигрывали и пациентки с рецептор-негативными опухолями. Токсичность (профиль и частота встречаемости) оказалась схожей в подгруппах.

Учитывая все вышеизложенные факты, включение парастеральной зоны в объем облучения не требуется абсолютно всем пациентам – оно, вероятнее всего, должно быть избирательным. Но какие группы пациенток должны получать лучевую терапию на парастеральные лимфоузлы – о подобной дифференциации пока в рекомендациях речь не идет.

SBRT при раке легкого I стадии

Теперь об исследовании, способном, на наш взгляд, сломать существующие подходы, и потому – номер 1 для нас в 2021 году.

Немного предыстории. В 2001 году FDA одобрила применение стереотаксической лучевой терапии (SBRT, SABR) у больных ранним раком легкого, и это коренным образом изменило судьбу особо хрупкой категории больных раком легкого – пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет, которым зачастую, ввиду сопутствующей патологии, отказывали в проведении любого лечения (рис. 1, [14]). По мере накопления опыта проведения SBRT пропорция возрастных пациентов с ранним раком легкого, получивших лучевую терапию, начала возрастать и даже потеснила группу оперированных пациентов.

По данным Национальной раковой базы данных США, крупнейшего хранилища информации по лечению больных раком легкого в мире, частота отказов от операции в пользу SBRT за период 2004-2016 гг. постепенно возрастала – но не достигла и 2%. Поэтому адекватно сравнить результаты лечения – хирургического и лучевого – на основании ретроспективных анализов было невозможно: слишком несопоставимы были группы больных по количеству. Крайне необходимы были проспективные сравнительные исследования, но три инициированных подобных исследования – STARS, ROSEL и RTOG 1021 – «захлебнулись» по причине плохого набора больных в группу лучевой терапии. Маловероятно, что тогда, в начале 2000-х, да и 2010-х, альтернатива в виде SBRT была адекватно описана пациентам, тем более что отбор производили хирурги. Авторитет хирурга в лечении раннего рака легкого всегда был непререкаем. Однако результаты лечения пациентов из 2 исследований (STARS и ROSEL) все же были проанализированы в совокупности и опубликованы в 2015 году [15] – и вызвали немало шума и волнений, иронии и споров со стороны разных представителей мирового онкологического сообщества. Практически по всем показателям SBRT выигрывала у операции: 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 86%

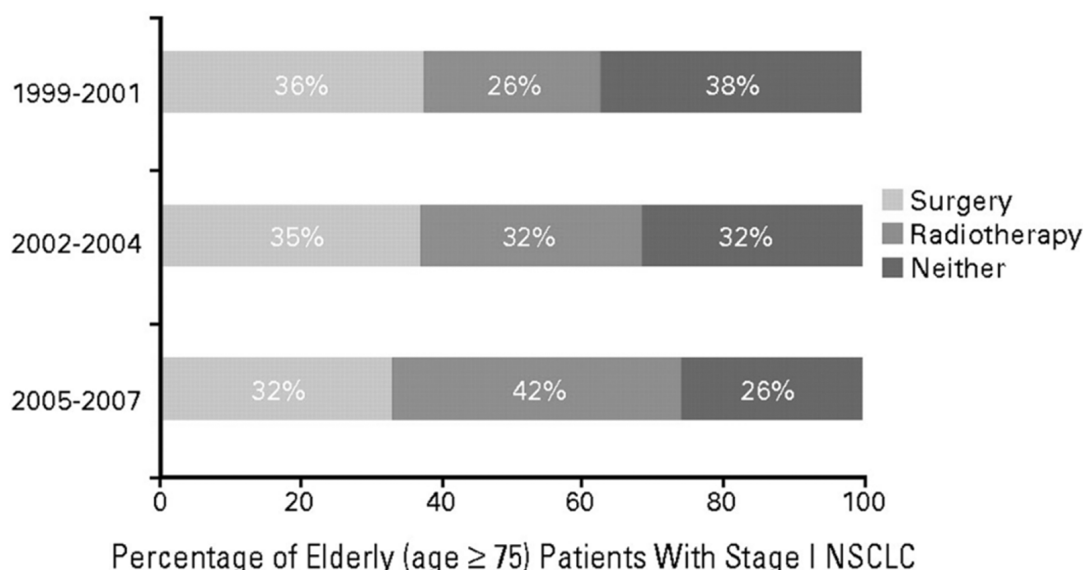


Рис. 1. Распределение больных раком лёгкого I стадии в возрасте >75 лет по типу лечения в 1999–2007 годах [14]

против 80%, выживаемость без отдаленных метастазов за 3 года – 97% против 91%, не говоря уже о значительно более низкой токсичности. Да, частота как локальных, так и региональных рецидивов была выше в группе облучения (4% против 0% и 10% против 4%, соответственно) – но это никак не сказалось на результатах общей выживаемости (86% против 80% за 3 года).

Последовали многочисленные аргументы от приверженцев хирургического метода – однако единственно весомыми, на которые они могли опираться, были лишь результаты ретроспективных сравнительных анализов, в лучшем случае – с сопоставлением данных по каким-либо параметрам. Подобных анализов в доступной литературе можно обнаружить массу. Что интересно: когда четкие доказательства превосходства того или иного метода (проспективные данные) отсутствуют, большую роль начинает играть способность автора интерпретировать имеющиеся данные и маневрировать меж ними так, как ему, автору, удобно, поэтому и выводы этих многочисленных анализов здорово различаются. Одни демонстрируют явное преимущество хирургического метода, другие показывают отсутствие различий в эффективности. Но самое главное – это то, что ретроспективный анализ, сколь много бы их ни было, никогда не смогут конкурировать по уровню доказательности с проспективными данными по причине «отобранности» больных, идущих на более агрессивное лечение, да и, повторюсь, число пациентов, пролеченных SBRT, несопоставимо с количеством прооперированных.

Можно привести не менее дюжины аргументов в пользу метода SBRT, развитие которого не стояло на месте эти годы, это тема для отдельного сообщения. Но главный аргумент появился в июне 2021 года в виде доклада профессора J.Chang на конгрессе ASCO 2021. Дело в том, что авторы исследования STARS после публикации совокупных результатов в 2015 году не бросили работу, а продолжили набор пациентов в группы SBRT и операции по прежнему протоколу! На момент доклада исследование включало уже свыше 300 больных, прослеженных более 5 лет. И тенденция полностью сохранилась: 5-летняя общая выживаемость оказалась достоверно лучше в группе лучевой терапии – 87% против 84%, $p=0,012$, HR 0,411 (95% CI: 0,193–0,875; $p=0,021$). При этом отсутствовали различия между группами в БРВ, раково-специфической выживаемости, кумулятивной частоте рецидивов (рис. 2). Результаты исследования были немедленно опубликованы в журнале Lancet Oncology [16].

Данные демонстрируют, что SBRT при раннем раке как минимум не хуже, чем операция. Есть большая уверенность, что в недалёком будущем консервативный метод лечения – SBRT – станет абсолютно адекватной альтернативой операции не только для тех пациентов, которые не способны ее перенести, но и у сохраненных больных ранним НМРЛ без явной сопутствующей патологии, и выбор будет исключительно за пациентом.

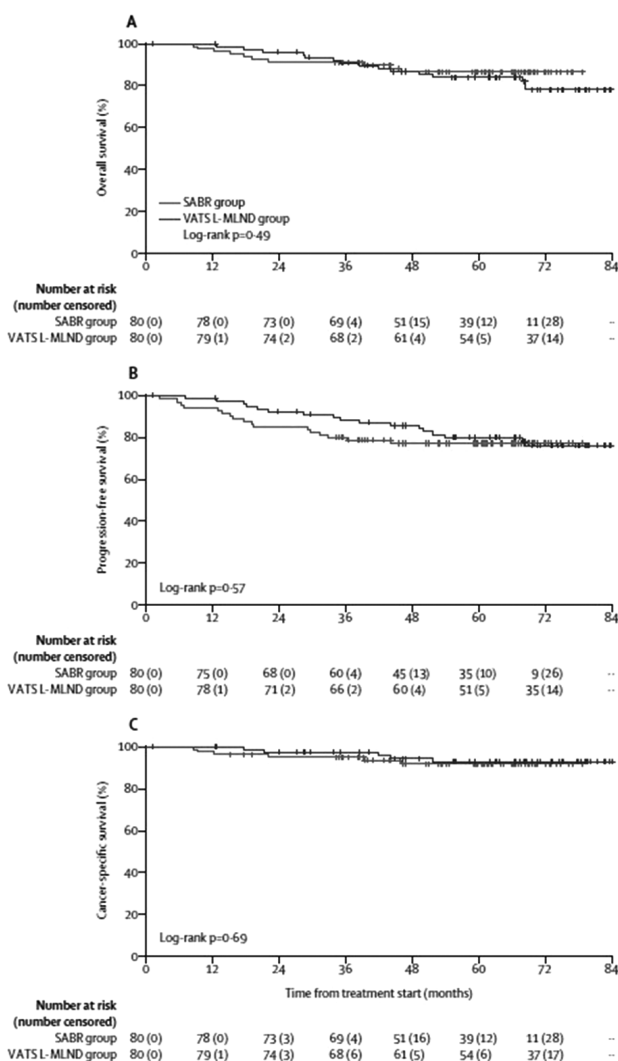


Рис. 2. Общая выживаемость (А), выживаемость без прогрессирования (В) и раково-специфическая выживаемость (С) больных с НМРЛ1 стадии после SABR или видео-ассистированной лобэктомии с медиастинальной лимфодиссекцией [16]

FLASH-RT – технология будущего в лучевой терапии

Применение больших доз облучения за очень маленький промежуток времени вызывает большие дискуссии в научном мире, и без сессии, посвященной этой теме, уже не обходится ни одно научное мероприятие.

Феномен FLASH эффекта заключается в том, что при подведении ультравысоких доз излучения (порядка 40 Гр за секунду, тогда как при конвенциональном облучении – 0,03 Гр в секунду) ткани (здоровые и опухолевые) по-разному отвечают на подобное воздействие. Сеанс облучения напоминает своеобразный «выстрел» или «вспышку» в опухолевой ткани, получающей за считанные мгновения губительную дозу излучения. Учитывая, что сеанс FLASH-терапии длится меньше, чем происходит какое-либо смещение

мишени в связи с дыханием, перистальтикой и т.д., окружающие ткани практически не затрагиваются. Подобное явление активно изучается на протяжении более 10 лет, данные уже успешно продемонстрированы в исследованиях на животных [17-19], хотя первые работы были начаты еще в 1960-х годах, но лишь отсутствие технологических возможностей не позволяло продолжить их. Пока в большинстве случаев для FLASH-терапии применялись уже имеющиеся установки (линейные ускорители электронов и протонные ускорители) с определенной оптимизацией для доставки ультравысоких доз излучения, но уже разработаны и специальные аппараты для реализации FLASH-терапии, например, Oriatron eRT6 с максимумом средней мощности по доставке дозы – 100 Гр/с. При этом используются электроны с энергией 5–6 МэВ в виде серии повторяющихся импульсов с частотой 5-200 Гц и дозой в 10 Гр за один импульс. На подходе – новая разработка ученых университета Stanford (США) под названием PHASER (мультинаправленное высокоэнергетическое облучение подвижным сканирующим электронным пучком). Значительное повышение энергии электронов от 4–20 МэВ в обычных ускорителях до 100+ Гр сильно меняет проникающую способность электронов от поверхностной до глубокой пенетрации тканей с крайне низкой входной и выходной дозой и высокой концентрацией её на необходимой глубине, наподобие пика Брэгга у протонов.

Данные первых доклинических работ продемонстрировали АБСОЛЮТНОЕ снижение токсичности со стороны различных здоровых тканей в сравнении с конвенциональным облучением – и это действительно могло бы принести колоссальный выигрыш при применении FLASH-терапии в клинической практике на онкологических больных.

Первое облучение пациента с CD30+ Т-клеточной лимфомой, который ранее неоднократно получал множественные сеансы лучевой терапии по поводу

многочисленных очагов на коже, и, следовательно, толерантность тканей была уже ограничена, состоялось в 2019 году в университете Лозанны (Швейцария). Тем не менее, сеансы FLASH-терапии показали хорошую переносимость лечения пациентом и обнадеживающие результаты [20]. Пока речь идет только о первых, штучных исследованиях 1 фазы. Одно из них, FAST-01 из протонного центра Цинциннати – по однократному облучению болезненных метастазов в костях – уже завершено в 2021 году, результаты пока не опубликованы. Страны, ведущие исследования по применению FLASH-терапии – Швейцария, США, Швеция.

Видимо, не стоит ожидать очень быстрого клинического распространения данной методики. Без сомнения, требуется больше клинических исследований. В настоящее время не все пока известно о характеристиках пучка, с структуре импульса, об оптимальной частоте его подачи и других факторах, что сказываются на эффекте FLASH. Учитывая краткость сеанса, нужны принципиально новые системы мониторинга дозы, калибровки, оценки качества, нужны крайне точные дозиметры, протоколы приема и работы с новым и сложным оборудованием для обеспечения безопасности для пациента. Более того, подобные новые технологии пока экономически недоступны большинству клиник. Биологические механизмы, лежащие в основе FLASH-терапии, особенно при применении разных видов излучений, так же пока в стадии изучения. Наконец, мировому сообществу предстоит пройти долгий путь клинических исследований, вплоть до сравнительных, чтоб показать, что технология действительно стоит всех затрат на нее.

Разработка данного метода может стать переломным моментом в радиотерапии, но это потребует определенного количества времени, сил и денег, чтобы довести до ума не только техническую часть, но и разработать абсолютно новые стандарты реализации такой многообещающей методики.

Список литературы

1. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352 – P. 257–263.
2. *Robinson C.G., Patel A.P., Bradley J.D., et al.* Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33, № 8 – P. 870-6.
3. *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.
4. *Hui Z., Men Y., Hu C., et al.* Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol*. – Published online June 24, 2021.
5. *Chen R.C., Lin N.U., Golshan M., Harris J.R., Bellon J.R.* Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management – a systematic review // *J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 26, № 30 – P. 4981–4989.
6. *Whelan T.J., et al.* Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 307–316.

7. Poortmans P.M., et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 317–327.
8. Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S., et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 86, № 5. – P. 860–866. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014 Aug 1. – Vol. 89, № 5. – P. 1145.
9. Budach W., Kammers K., Boelke E., Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials // *Radiat Oncol.* – 2013 – Vol. 8 – P. 267.
10. Thorsen L.B., Offersen B.V., Danø H., et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 4 – P. 314–20.
11. Poortmans P.M., Weltens C., Fortpied C., et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I–III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 12 – P. 1602–1610. Erratum in: *Lancet Oncol.* – 2021 Jan. – Vol. 22, № 1. – P. e5.
12. Poortmans P.M., Struikmans H., De Brouwer P., et al. EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Side Effects 15 Years After Lymph Node Irradiation in Breast Cancer: Randomized EORTC Trial 22922/10925 // *J Natl Cancer Inst.* – 2021. – Vol. 113, № 10. – P. 1360–1368.
13. Kim Y.B., Byun H.K., Kim D.Y., et al. Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2022. – Vol. 8, № 1 – P. 96–105.
14. Palma et al. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 35 – P. 5153–5159.
15. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A., et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 630–637.
16. Chang J.Y., Mehran R.J., Feng L., et al. STARS Lung Cancer Trials Group. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22, № 10 – P. 1448–1457.
17. 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, № 245. – P. 245ra93.
18. Levy K., Natarajan S., Wang J., et al. Abdominal FLASH irradiation reduces radiation-induced gastrointestinal toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1 – P. 21600.
19. Wilson J.D., Hammond E.M., Higgins G.S., Petersson K. Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: silver bullet or fool's gold? // *Front Oncol.* – 2019. – Vol. 9 – P. 1563.
20. Bourbis J., Sozzi W.J., Jorge P.G., et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy // *Radiation Oncol.* – 2019. – Vol. 139 – P. 18–22.

References

1. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998; 352: 257–263.
2. Robinson C.G., Patel A.P., Bradley J.D., et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 10; 33(8): 870-6. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.5380. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667283; PMCID: PMC4348635.
3. 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 Jan; 23(1): 104-114. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34919827.
4. Hui Z., Men Y., Hu C., et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* Published online June 24, 2021. Doi:10.1001/jamaoncol.2021.1910.
5. Chen R.C., Lin N.U., Golsban M., Harris J.R., Bellon J.R. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management – a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20; 26(30): 4981-9. Doi: 10.1200/JCO.2008.17.4862. Epub 2008 Aug 18. PMID: 18711171.
6. Whelan T.J., et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307-316. Doi: 10.1056/NEJMoa1415340.
7. Poortmans P.M., et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317-327. Doi: 10.1056/NEJMoa1415369.
8. Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S., et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1; 86(5): 860-6. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.021. Epub 2013 May 9. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Aug 1; 89(5): 1145. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Aug 1; 89(5): 1145. PMID: 23664327.

9. Budach W., Kammers K., Boelke E., Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2013 Nov 14; 8: 267. Doi: 10.1186/1748-717X-8-267. PMID: 24225206; PMCID: PMC3842771.

10. Thorsen L.B., Offersen B.V., Danø H., et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 1; 34(4): 314-20. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.6456. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26598752.

11. Poortmans P.M., Weltens C., Fortpied C., et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec; 21(12): 1602-1610. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30472-1. Epub 2020 Nov 2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Jan; 22(1): e5. PMID: 33152277.

12. Poortmans P.M., Struikmans H., De Brouwer P., et al. EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Side Effects 15 Years After Lymph Node Irradiation in Breast Cancer: Randomized EORTC Trial 22922/10925. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Oct 1; 113(10): 1360-1368. Doi: 10.1093/jnci/djab113. PMID: 34320651.

13. Kim Y.B., Byun H.K., Kim D.Y., et al. Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Jan 1; 8(1): 96-105. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6036. PMID: 34695841; PMCID: PMC8546620.

14. Palma et al. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis. *J Clin Oncol* 2010 Dec 10; 28(35): 5153-9.

15. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A., et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2015 Sep; 16(9): e427]. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6): 630-637. Doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3.

16. Chang J.Y., Mehran R.J., Feng L., et al. STARS Lung Cancer Trials Group. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol.* 2021 Oct; 22(10): 1448-1457. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00401-0. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34529930; PMCID: PMC8521627.

17. 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; 6(245): 245ra93. Doi:10.1126/scitranslmed.3008973.

18. Levy K., Natarajan S., Wang J., et al. Abdominal FLASH irradiation reduces radiation-induced gastrointestinal toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 21600. Doi:10.1038/s41598-020-78017-7.

19. Wilson J.D., Hammond E.M., Higgins G.S., Petersson K. Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: silver bullet or fool's gold? *Front Oncol.* 2019; 9: 1563. Doi: 10.3389/fonc.2019.01563.

20. Bourhis J., Sozzi W.J., Jorge P.G., et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019; 139: 18-22. Doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.