



Серия АА 0000740

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

## РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2010/ 357 от « 21 » сентября 2010 г.

**«Лучевая терапия средними фракциями периферического  
немелкоклеточного рака легкого»**

**Разрешение выдано на имя:** ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» (г. Москва, 117997, ул. Профсоюзная, 86).

**Показания к использованию медицинской технологии:**

- периферический немелкоклеточный рак легкого стадии IA – IIB у больных не подлежащих хирургическому лечению в связи с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, либо в связи с распространенностью процесса (включая опухоль Пенкоста); общее состояние по шкале Карнофского не менее 70 баллов (полностью обслужит себя, нормальная работа и активность невозможны);
- на дату начала лучевого лечения отсутствуют осложнения проведенной ранее химиотерапии (2-4 степени по шкале RTOG).

**Противопоказания к использованию новой медицинской технологии:**

**Абсолютные:**

- опухолевый плеврит; массивное поражение лимфатических узлов средостения с компрессионным синдромом, множественные метастазы в кости, печень, головной мозг, выраженная опухолевая интоксикация, кахексия, подрастание опухоли к пищеводу;
- распад опухоли при больших размерах полости с наличием в ней гнойного содержимого и (или) вовлечении в процесс соседних органов и (или) крупных сосудов, легочным кровотечением;
- тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, других жизненно важных органов в стадии декомпенсации (состояние больного по шкале Карнофского 60 баллов и менее);



Серия АБ



0004953

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

## Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2010/ 357от « 21 » сентября 2010 г.

- фебрильная лихорадка инфекционного генеза;
- психическая неадекватность больного.

Относительные:

- ишемическая болезнь сердца с ежедневными приступами стенокардии;
- локализация опухоли в непосредственной близости от пищевода при отсутствии технической возможности фиксации больного и визуального контроля правильности укладки.

**Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:**

- постлучевой пульмонит (кашель, субфебрильная температура)-симптоматическая терапия;
- эзофагит - щадящая диета.

Врио руководителя



(подпись, печать)

Е.А.Тельнова

ФС № 2010/357 от 21.09.2010 г.

**ФГУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ  
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ»**

[www.mcrf.ru](http://www.mcrf.ru)

г. Москва, 117997, ул. Профсоюзная, дом 86,  
т. (495) 333-91-80, факс (495) 334-79-24  
тел/факс (495) 334-13-01

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ СРЕДНИМИ ФРАКЦИЯМИ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**  
(медицинская технология)

Москва 2010г.

### **Аннотация.**

Технология лучевой терапии периферического немелкоклеточного рака легкого средними фракциями разработана с целью повышения эффективности лучевого лечения периферического рака легкого. Сущность ее состоит в увеличении разовой очаговой дозы до 3Гр при сохранении стандартного ритма облучения (5 фракций в неделю) и стандартной суммарной очаговой дозы (60Гр). Тем самым достигается сокращение сроков лучевого лечения с 6 до 4 недель и увеличение биологической эффективности курса лучевой терапии не менее чем на 20%. Одновременно технология позволяет существенно увеличить пропускную способность кабинетов лучевой терапии.

Технология адресована врачам-радиологам радиологических отделений краевых, областных и городских онкологических диспансеров Российской Федерации. Технология не предъявляет каких-либо дополнительных требований к квалификации врачей-радиологов и их специализации.

Организация разработчик – ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития России».

Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86.

Авторы медицинской технологии: академик РАМН, профессор В.П. Харченко, член-корр. РАМН, профессор Солодкий В.А., профессор Г.А. Панышин, д.м.н. В.М. Сотников, профессор П.М. Котляров, к.м.н. А.В. Ивашин, к.м.н. О.Ю. Скворцова, В.Н. Васильев, В.К. Зотов

Организация, на которую выдается разрешение на применение новой медицинской технологии - ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития России».

## Содержание

Аннотация .....	4
Введение .....	6
Показания к использованию медицинской технологии .....	8
Примечание .....	9
Противопоказания к использованию медицинской технологии .....	9
Абсолютные .....	9
Относительные .....	10
Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии .....	10
Описание медицинской технологии .....	10
Предлучевой этап .....	10
Этап лучевого лечения .....	12
Обязанности персонала .....	14
Врач-радиолог .....	14
Медсестра-техник гамма-установки .....	14
Врач-рентгенолог кабинета топометрии .....	14
Медсестра-оператор компьютерного томографа .....	15
Медицинский физик .....	15
Возможные осложнения и способы их устранения .....	15
Эффективность использования новой медицинской технологии .....	16
Список литературы .....	18

### **Введение.**

В течение последних 30 лет критерием качества лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого было строгое следование положениям концепции радикальной программы. Согласно этим положениям в зону облучения необходимо включать: опухоль с прилежащими отделами легочной ткани, лимфатические сосуды, идущие от опухоли к регионарным лимфатическим узлам и регионарный лимфатический коллектор (корень легкого и средостение), даже при отсутствии регионарных метастазов [2]. Как правило, применялся классический режим фракционирования по 2Гр ежедневно, суммарная очаговая доза 60Гр, либо 66-70Гр при расщепленном курсе лечения.

Внедрение в практику этой программы в 70-х годах прошлого века позволило несколько улучшить результаты лучевого лечения немелкоклеточного рака легкого. При увеличении СОД с 40Гр до 60Гр количество внутригрудных рецидивов уменьшилось с 52% до 33%, а трехлетняя выживаемость увеличилась с 6% до 15% [12].

С тех пор и, до настоящего времени результаты лучевого лечения немелкоклеточного рака легкого остаются стабильными: медиана выживаемости 9-10 месяцев, 2-летняя выживаемость 26–54%, 5-летняя 6-13% [3]. Не выявляется достоверных различий в продолжительности жизни больных, леченных по паллиативной или по радикальной программам, лучевая терапия не входит в число прогностических факторов, определяющих продолжительность жизни больных немелкоклеточным раком легкого [19].

Однако у отдельных групп больных немелкоклеточным раком легкого результаты лучевого лечения существенно лучше и дают основания для определенного оптимизма. У больных без регионарных метастазов (No) после радикального лучевого лечения в дозах 60-70Гр 3-летняя болезнь специфичная выживаемость варьирует в зависимости от размеров первичной опухоли от 49% (T1) до 26% (T3), а вероятность трехлетнего локального

контроля составляет при T1 – 89%, при T2 – 61%, при T3 – 42% [8]. Из представленных данных следует, что в традиционном диапазоне суммарных очаговых доз (60-70Гр) реально достигается эрадикация только опухолей малого диаметра (1-2см). Опухоли большего размера требуют доз более 70Гр [16].

Клинические результаты подтверждаются исследованиями радиочувствительности опухолевых клеток *in vitro*. Фракция клеток, выжившая после облучения в дозе 2Гр (SF2) составляет при плоскоклеточном раке 0,49, при крупноклеточном раке легкого – 0,52, при аденокарциноме – 0,43 [6]. Отмечена также значительная вариабельность SF2 опухолевых клеток при немелкоклеточным раке легкого (0,25 – 0,95) [5]. Несложно подсчитать, что для опухоли объемом 1 куб.см, содержащей  $10^9$  клеток, из которых 40% составляют фракцию роста, лечебная доза должна составлять соответственно 30–770Гр.

Полихимиотерапия пока не является альтернативой лучевой терапии, поскольку не решает проблему эрадикации первичной опухоли при немелкоклеточным раке легкого. Даже у больных, чувствительных к химиотерапии последующая лучевая терапия существенно с 31 недели до 158 недель увеличивает длительность локального контроля опухоли по сравнению с продолжением химиотерапии [14]. По сравнению с лучевым лечением, химиолучевая программа с индукционной химиотерапией не увеличивает длительность локального контроля. Более перспективным представляется одновременное проведение химиотерапии и лучевой терапии, так как многие лекарственные препараты обладают радиосенсибилизирующими свойствами (цисплатин, таксаны, этопозид, гемцитабин). В классическом исследовании EORTC сочетание малых доз цисплатина ежедневно и лучевой терапии достоверно увеличило локальный контроль и выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого [13]. С другой стороны, применение 5-фторурацила как радиомодификатора при лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого оказалось неэффективным

[1]. Кооперированное исследование, включившее 584 больных немелкоклеточным раком легкого, также не выявило существенного радиосенсибилизирующего действия карбоплатина (15 мг/м<sup>2</sup> ежедневно перед сеансом лучевой терапии). Локальный контроль опухоли в течение года составил 72% и 66% соответственно,  $P = 0,2$  [7].

Анализ результатов лучевого лечения немелкоклеточного рака легкого как в нашей стране, так и за рубежом показывает, что для существенного их улучшения необходимо одновременно решить три задачи.

1. Увеличить степень лучевого повреждения опухоли.
2. Уменьшить или, по крайней мере, не увеличить степень лучевого повреждения нормальных тканей (в первую очередь, пищевода и легких).
3. Удержать сроки лечения в экономически разумных рамках (максимально 3–4 недели). Последнее требование имеет и радиобиологическое обоснование, поскольку репопуляция опухоли, начинается через 3-4 недели после начала лучевого лечения [17].

Наиболее очевидным путем решения первой задачи является увеличение суммарной очаговой дозы [15]. Если при СОД 60Гр полная регрессия опухоли достигается только в 17% случаев [4], то при СОД 80Гр-85Гр вероятность локального контроля возрастает до 50%-80% в зависимости от размеров опухоли [10,11]. По результатам многофакторного анализа у больных немелкоклеточным раком легкого без регионарных метастазов вероятность локального контроля опухоли определяет только СОД лучевой терапии [8, 9]. Доказано также, что излечение первичной опухоли существенно влияет на выживаемость и фактически определяет ее при локальных стадиях немелкоклеточного рака легкого [11].

### **Показания к использованию медицинской технологии**

1. Периферический немелкоклеточный рак легкого стадии IA – IIIВ у больных не подлежащих хирургическому лечению в связи с наличием



тяжелых сопутствующих заболеваний, либо в связи с распространенностью процесса (включая опухоль Пенкоста).

2. Общее состояние по шкале Карнофского не менее 70 баллов (полностью обслуживет себя, нормальная работа и активность невозможны)

**Примечание.**

1. Возраст 80 лет и более сам по себе не является противопоказанием.

2. Распад в опухоли, выявляемый методами медицинской визуализации, но не проявляющийся клинически, не является противопоказанием.

3. Проведенная ранее химиотерапия также не является противопоказанием, если на дату начала лучевого лечения отсутствуют осложнения химиотерапии (2-4 степени по шкале RTOG).

**Противопоказания к использованию медицинской технологии**

**Абсолютные.**

1. Опухолевый плеврит, не купированный проведенной химиотерапией.

2. Массивное поражение лимфатических узлов средостения с компрессионным синдромом (показана лучевая терапия в режиме классического фракционирования).

3. Множественные метастазы в кости, печень, метастазы в головной мозг, выраженная опухолевая интоксикация, кахексия, подрастание опухоли к пищеводу.

4. Распад опухоли при больших размерах полости с наличием в ней гнойного содержимого и (или) вовлечении в процесс соседних органов и (или) крупных сосудов, а также при легочном кровотечении.

5. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, других жизненно важных органов в стадии декомпенсации (состояние больного, оцениваемое по шкале Карнофского 60 баллов и менее).

6. Фебрильная лихорадка инфекционного генеза, не купируемая медикаментозно.

5. Психическая неадекватность больного.

### **Относительные.**

1. Ишемическая болезнь сердца с ежедневными приступами стенокардии.

2. Локализация опухоли в непосредственной близости от пищевода при отсутствии технической возможности фиксации больного и визуального контроля правильности укладки.

### **Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии**

Для проведения лучевой терапии используются ускорители медицинские линейные (99/124), дистанционная установка кобальтовая Терагам (К-01/К02), ротационный гамма-терапевтический аппарат «АГАТ-Р1», (регистрационный номер 84/1217-69), для предлучевой топографии – компьютерный томограф (98/361).

Для контроля функционального состояния сердца и легких используются: ЭКГ-анализатор «Автокардинер FCP-2155», регистрационный номер 95/389, спирограф «Spirosift SP-5000», регистрационный номер 93/166.

### **Описание медицинской технологии**

Лучевая терапия проводится у больных с морфологически подтвержденным периферическим немелкоклеточным раком легкого.

#### **Предлучевой этап.**

Больному выполняется компьютерная томография грудной клетки в положении облучения с закинутыми за голову руками. При локализации опухоли в задних или задне-боковых отделах легкого больной лежит на животе, в остальных случаях на спине. Саггитальная плоскость больного маркируется металлической меткой и фуксином. Уровень среза, по которому

будет проводиться дозиметрическое планирование, отмечается на коже больного.

Полученные компьютерные томограммы в электронном виде либо в виде снимков поступают в кабинет дозиметрического планирования, где лечащий врач радиолог совместно с инженером-физиком определяют контуры мишени (планируемый объем облучения) и изодозу, по которой будет рассчитываться разовая и суммарная очаговая дозы (90%). Планируемый объем облучения при раке легкого включает видимую опухоль и 1 см легочной ткани вокруг нее и должен охватываться 90% изодозой. При облучении метастаза в легкое слой облучаемой легочной ткани вокруг видимых границ опухоли уменьшается до 3-5мм.

Планируемый объем облучения должен учитывать смещение опухоли при дыхании, поэтому предварительно в кабинете топометрии под рентгеновским экраном определяются в мм величины смещений опухоли в трех плоскостях (фронтальной, сагиттальной и горизонтальной) при комфортном для больного спокойном дыхании, которые затем учитываются при определении планируемого объема облучения.

При дозиметрическом планировании лучевой терапии средними фракциями соблюдаются следующие правила.

1. При отсутствии регионарных метастазов облучается только опухоль.
2. При наличии регионарных метастазов в корне легкого (N1) дополнительно планируется облучение только корня легкого. При наличии метастазов в лимфатические узлы средостения (N2), облучаются только пораженные группы лимфатических узлов.
3. Опухоль и пораженные регионарные лимфатические узлы облучаются отдельно за исключением случаев расположения опухоли в непосредственной близости от корня легкого. При отдельном облучении опухоли и регионарных лимфатических узлов поля не стыкуются, поскольку в этих случаях опухоль расположена субплеврально на значительном удалении от регионарных лимфатических узлов.

4. Разовая очаговая доза, как на опухоль, так и на пораженные регионарные лимфатические узлы составляет 3Гр. Ритм облучения – 5фракций в неделю. Суммарная очаговая доза: на опухоль – 60Гр, на регионарные лимфатические узлы – 39Гр. Согласно линейно-квадратичной модели эти дозы эквивалентны 72Гр и 47Гр соответственно, подведенным фракциями по 2Гр (EQ2 дозы).

Формула определения EQ2 дозы (Withers H.R., 1992):  $EQ2Гр = nd(d+\alpha/\beta)/(2+\alpha/\beta)$ , где d – разовая очаговая доза, n – число фракций,  $\alpha/\beta$  для поздних лучевых повреждений =3. При немелкоклеточном раке легкого увеличение длительности курса лучевой терапии на один день равноценно в среднем потере 0,45Гр в связи с репопуляцией [20]. Таким образом, с учетом сокращения сроков лечения на 12 дней эквивалентная суммарная очаговая доза для опухоли составляет 78Гр.

5. При прамедиастинальном расположении опухоли EQ2 для пищевода не должна превышать 50Гр, для спинного мозга и сердца – 45Гр.

При периферическом расположении опухоли (субплевральном) рекомендуется двухпольная методика облучения с клиньями, при прикорневом расположении опухоли – трехпольные методики. В большинстве случаев при таком расположении полей V50 (объем легких, облученный в дозе 50Гр и более) составляет менее 10% объема легких, что соответствует малой вероятности развития в последующем клинически значимого пульмонита [21].

После получения результатов дозиметрического планирования на симуляторе имитируется расположение полей облучения и, при необходимости проводится коррекция координат полей облучения и/или их размеров.

#### **Этап лучевого лечения.**

В зависимости от оснащения учреждения, лучевая терапия периферического немелкоклеточного рака легкого может проводиться на



установках дистанционной гамма-терапии (РОКУС, АГАТ-Р), либо на медицинских ускорителях электронов.

Больной укладывается на процедурный стол в положение облучения. Специальные средства фиксации пациента используются (при их наличии). С помощью пульта управления устанавливаются необходимые размеры поля облучения, центр поля совмещается с кожной меткой и проверяется центрационное расстояние источник-поверхность. Затем задаются указанные в листе дозиметрического планирования смещения стола и углы направления пучка излучения. Больной предупреждается о необходимости ровного спокойного дыхания во время сеанса облучения. После окончания облучения последнего поля больной снимается с процедурного стола.

В процессе курса лучевого лечения самочувствие и состояние пациента контролируется ежедневно путем опроса и физикального исследования (пульс, АД, аускультация легких). У больных ишемической болезнью сердца рекомендуется плановый контроль ЭКГ 1 раз в неделю. Общий анализ крови – 1 раз в неделю, остальные исследования - индивидуально по показаниям.

Учитывая малые размеры полей облучения, контроль правильности укладки больного на симуляторе рекомендуется проводить еженедельно.

После окончания курса лучевой терапии выполняется контрольная компьютерная томография грудной клетки, при которой определяется динамика размеров опухоли.

В последующем обследование с радиологическим контролем размеров опухоли и состояния легочной ткани в зоне облучения, ультразвуковым исследованием надключичных лимфатических узлов, печени выполняется 1 раз в три месяца (1 год наблюдения) и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы. Функция легких (спирография), состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, УЗИ сердца) определяются непосредственно после окончания лучевого лечения, через 3, 6 месяцев и далее ежегодно.

## **Обязанности персонала**

### **Врач-радиолог**

- ведение больного в стационаре, либо амбулаторно;
- заполнение медицинской документации на больного (история болезни, амбулаторная карта, процедурный лист лучевой терапии);
- участие в консилиуме (хирург, радиолог, химиотерапевт) определяющем план лечения больного;
- разметка больного на компьютерном томографе (укладка больного, определение уровня среза, нанесение кожных меток);
- дозиметрическое планирование (совместно с инженером – физиком): определение контуров планируемого объема облучения, контуров критических органов, задание разовых и суммарных очаговых доз, задание дозовых ограничений на критические органы;
- топометрия (совместно с врачом-рентгенологом кабинета топометрии): укладка больного, контроль правильности симуляции условий облучения и соответствия планируемой методики облучения положению и размерам опухоли, определение величины дыхательных смещений опухоли;
- проведение сеансов лучевой терапии (совместно с медсестрой-техником гамма-установки): контроль правильности укладки больного и параметров облучения.

### **Медсестра-техник гамма-установки.**

- включение гамма-установки и контроль ее исправности;
- укладка больного на процедурный стол;
- установка параметров сеанса лучевой терапии;
- включение затвора;
- ведение процедурного журнала.

### **Врач-рентгенолог кабинета топометрии.**

- включение симулятора и контроль исправности всех его систем;
- укладка больного на процедурный стол в положение облучения;

- установка параметров симулятора, соответствующих тестируемому плану лечения;

- фиксация в памяти компьютера и распечатка для истории болезни рентгенограмм, подтверждающих правильность разметки больного.

**Врач-рентгенолог кабинета компьютерной томографии.**

- визуальный анализ компьютерных томограмм больного (совместно с врачом-радиологом) с целью определения наиболее информативного среза (срезов) для планирования лучевого лечения.

**Медсестра-оператор компьютерного томографа.**

- управление компьютерным томографом в процессе исследования больного;

- проявка разметочных рентгенограмм;

- ведение журнала регистрации пациентов;

**Медицинский физик.**

- ввод в систему компьютерного планирования разметочных компьютерных томограмм больного;

- предварительное обсуждение с лечащим врачом планируемого курса лучевой терапии (контуры планируемого объема облучения и органов риска, величина разовой и суммарной очаговой доз, дозовые ограничения на органы риска, выбор источника излучения);

- дозиметрическое планирование лучевой терапии: размеры и расположение полей, время облучения с каждого поля, использование блоков и клиньев);

- совместный с лечащим врачом анализ результатов дозиметрического планирования, выбор и распечатка оптимального плана лучевого лечения.

### **Возможные осложнения и способы их устранения**

В целом, при облучении опухолей легкого клиническое значение могут иметь лучевые повреждения следующих жизненно важных органов: легких, пищевода.

Возникновение явлений постлучевого пульмонита (кашель, субфебрильная температура) без существенного ухудшения общего состояния возможно только при облучении средостения. Во всех случаях пульмонит разрешается без применения глюкокортикоидов и не приводит к дыхательной недостаточности.

Возникновение явлений эзофагита возможно только при облучении средостения и купируются назначением щадящей диеты.

При использовании данной медицинской технологии лучевые повреждения сердца и спинного мозга не наблюдаются.

### **Эффективность использования новой медицинской технологии**

Технология лучевого лечения периферического немелкоклеточного рака легкого фракциями по 3Гр дает существенный экономический эффект.

В сравнении с используемой практическими учреждениями технологией лучевого лечения рака легкого (разовая доза 2Гр, 5 фракций в неделю, суммарная очаговая доза 60Гр), за счет уменьшения числа сеансов облучения с 30 до 20 на 30% снижается нагрузка на кабинеты лучевой терапии, с соответствующим увеличением их пропускной способности.

Сроки лучевого лечения снижаются в среднем с 40 до 26 дней. Соответственно уменьшаются и сроки госпитализации больных.

Хорошая переносимость представленной технологии позволяет реализовать ее и в амбулаторных условиях.

При использовании предлагаемой технологии в клинике ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» тяжелых и опасных для жизни лучевых повреждений этих органов (3-4 степень лучевых повреждений по шкале RTOG) не наблюдалось, что связано как с ограничением показаний к ее применению (только периферический рак легкого), так и с минимальным объемом облучения (облучается только опухоль или опухоль и пораженные регионарные лимфатические узлы), а также с рациональным выбором положения полей облучения.



Эффективность технологии изучена у 44 больных, получавших медицинскую помощь в ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий». Возраст больных - 45-81 год, в среднем – 68,8 лет. Сроки наблюдения за пролеченными больными составили от 6 месяцев до 4 лет.

В процессе лечения и при последующем наблюдении за больными не отмечено лучевых реакций выше 2 степени, которые клинически могли бы ухудшить качество жизни пациентов. По результатам компьютерной томографии полная регрессия опухоли наблюдалась у 12 больных (27,3%), частичная регрессия – у 18 больных (40,9%), стабилизация – у 14 больных (31,8%). Выживаемость без местного рецидива в сроки 1 год и 4 года составила  $82,4 \pm 6,3\%$  и  $57,3 \pm 11,2\%$ , в том числе для опухолей 4см и менее – 100% и  $75,4 \pm 16,2\%$ , а для опухолей более 4см –  $63,3 \pm 11,1\%$  и  $38,0 \pm 13,7\%$  соответственно.

Болезньспецифичная выживаемость 44 больных периферическим немелкоклеточным раком легкого после лучевой терапии средними фракциями представлена в таблице. Наиболее существенным представляется тот факт, что свыше половины больных периферическим немелкоклеточным раком легкого в стадии IA-IIA прожили 4 года и имеют реальные шансы на большую длительность жизни

Таблица

Больные со стадией заболевания	Болезньспецифичная выживаемость			
	1 год	2 года	3 года	4года
Вся группа	$87,2 \pm 5,4\%$	$62,0 \pm 9,0\%$	$34,1 \pm 10,0\%$	$34,1 \pm 10,0\%$
IA-IIA стадии	$93,3 \pm 6,2\%$	$74,7 \pm 11,9\%$	$56,0 \pm 15,9\%$	$56,0 \pm 15,9\%$
IIIB-IV стадии	$81,8 \pm 8,2\%$	$52,1 \pm 12,6\%$	$22,5 \pm 12,0\%$	$22,5 \pm 12,0\%$

**Список литературы.**

1. *Голдобенко Г.В., Канаев С.В.* Современные подходы к использованию лучевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого. // *Вопр. онкологии*, 1998, 44, №.5, С. 623–628.
2. *Рудерман А.И., Вайнберг М.Ш., Жолкивер К.И.* Дистанционная гамма-терапия злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1977, 172 с.
3. *Харченко В.П., Кузьмин И.В.* Рак легкого. - М.: Медицина, 1994, 450 с.
4. *Arriagada R., Le Chevalier T., Quoix E. et al.* Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, 20, No 6, P. 1183–190.
5. *Brodin O., Bergqvist M., Brattstrom D. et al.* Prediction of the effect of fractionated irradiation in vitro and in vivo in human lung cancer. // *The journal of the International Association for the study of Lung Cancer*, 2000, 29, No 1, P.158 (a. 2.)
6. *Deschavanne P.J., Fertil B.* A review of human cell radiosensitivity in vitro. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, 34, No 1, P. 251–266.
7. *Gervais R., Ducolone A., Lechevalier T. et. al.* Conventional radiation (RT) with daily carboplatin (Cb) compared to RT alone after induction chemotherapy (ICT) [vinorelbine (Vr)-cisplatine (P)]: Final results of a randomized phase III trial in stage III unresectable non small cell lung (NSCLC) cancer. Study CRG/BMS/NPC/96 of the French Lung Cancer Study Group FNCLCC and IFCT. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, No 16S, A. 7016.
8. *Kupelian PA, Komaki R, Allen P.* Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, 36, No 3, P. 607–613.
9. *Martel M.K., Strawderman M., Hasuka M.B. et al.* Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. // *Radiother. Oncol.*, 1997, 44, No. 1, P. 23–29.

10. *Martel M.K., Ten Haken R.K., Hasuka M.B. et al.* Estimation of tumor control probability parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. // *Lung Cancer*, 1999, 24, No. 1, P. 31–37.
11. *Miyamoto T., Yamamoto N., Nishimura H. et al.* Carbon ion therapy for stage I non-small cell lung cancer. // *Radiother. Oncol.*, 2003, 66, No. 2, P. 127–140.
12. *Perez C.A., Bauer M., Edelstein S. et al.* Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1986, 12, No. 3, P. 539–547.
13. *Shaake-Koning C., Van Den Bogaert W., Dalesio O et al.* Effects of Concomitant Cisplatin and Radiotherapy on Inoperable Non-Small\_Cell lung Cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 1991, 326, P. 524–530.
14. *Sculier J.P., Paesmans M., Lafitte J.J. et al.* A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. European Lung Cancer Working Party. // *Ann. Oncol.*, 1999, 10, P. 295–303.
15. *Trott K.R.* Chemoradiotherapy interactions and lung toxicity. // *Ann Oncol.*, 1999, 10, Suppl. 5, P. 77–81.
16. *Van Houtte P.* Progress in radiotherapy in lung cancer: An overview. // *The journal of the International Association for the study of Lung Cancer*, 2000, 29, No. 2, P. 176.
17. *Witers H.R., Taylor J .M. G., Maciewski B.* The hazard of accelerated tumor clonorep population during radiotherapy. // *Acta Oncol.*, 1988, 47, P. 131–146.
18. *Witers H.R.* Biological basis of radiation therapy. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology* (eds. Perz C.A., Brady L.W.), Lippincott, Philadelphia, 1992, P.64-69.

19. *Wigren T.* Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. // *Radiother. Oncol.*, 1997, 44, No. 1, P. 9–5.

20. *Koukourakis M., Hlouverakis G., Kosma L. et al.* The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for non-small cell lung cancer. // *M Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, Vol.34, No 2, P. 23–33.et

21. *Jin H., Tucker S.L., Hiu Helen Liu et al.* Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-smoll cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. // *Radiother. Oncol.*, 2009, 91, No. 3, P. 427-432.



Замечания рецензента д.м.н. Муса В.Ф. из ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»	Комментарии авторов медицинской технологии на замечания рецензента
<p>Представленная медицинская технология является переработанной ранее рецензированной технологией «Высокодозная лучевая терапия периферических опухолей легкого».</p>	<p>Мы благодарны рецензенту за проделанную работу и высказанные замечания и предложения по оформлению технологии и хотели бы высказаться по сути рецензии по пунктам, изложенным рецензентом.</p>
<p>Поэтому принципиальных возражений не вызывает и, конечно же, может использоваться в клинической практике. Однако, для более полного и корректного отражения существа проблемы, следует обратить внимание на некоторые аспекты:</p>	
<p>1. При определении объемов облучения и суммарных доз целесообразно учитывать цель лечения - радикальное или паллиативное.</p>	<p>1. Мы совершенно согласны, что при определении объемов облучения необходимо учитывать цель лечения.</p> <p>Из практики известно, что реальные шансы на излечение имеют больные немелкоклеточным раком легкого без прорастания в соседние органы и ткани и без метастазов в регионарные лимфатические узлы (стадии T1-2N0M0). Именно для этих стадий предлагаемая технология планирует облучение опухоли в дозе более 70Гр (по эквиваленту) и в данных клинических ситуациях, является радикальной.</p> <p>Мы полагаем, что и для стадии T3N0M0 предлагаемая технология является по сути своей радикальной.</p> <p>При более распространенных стадиях предлагаемая технология, как и применяемые на практике в нашей стране технологии лучевой терапии, является паллиативной, однако применение ее оправдано, поскольку она позволяет достигнуть более длительного контроля первичной опухоли.</p>
<p>2. В разделе «Противопоказания» их следует разделить на абсолютные и относительные: «распад опухоли» при больших размерах полости и вовлечении в процесс соседних органов и (или) крупных сосудов может явиться абсолютным противопоказанием; наличие плеврита является противопоказанием к ЛТ только в</p>	<p>2. Раздел противопоказаний дополнен в соответствии с предложениями рецензента, за одним исключением.</p> <p>Мы пока не считаем возможным исключить из противопоказаний компрессионный синдром (синдром сдавления верхней полой вены) поскольку в нашей практике применения данной технологии таких больных не было. Не исключено, что по мере накопления клинического опыта в будущем данная технология будет распространена и на эту группу больных.</p>

<p>случае, если его не удастся купировать, так же как и гипертермия, если ее не удастся купировать медикаментозно. А вот наличие синдрома сдавления верхней полой вены (ССВПВ, компрессионный синдром), на наш взгляд, является прямым показанием к проведению ЛТ в ургентном порядке по жизненным показаниям.</p>	<p>Пока же мы считаем разумной осторожностью использование при компрессионном синдроме лучевой терапии в режиме классического фракционирования и, также как и рецензент, считаем эту клиническую ситуацию прямым показанием для ургентной лучевой терапии.</p>
<p>В разделе «Материально-техническое обеспечение» нет необходимости указывать конкретные аппараты, так как они могут меняться. Можно ограничиться общим положением: лечение с использованием высокоэнергетических терапевтических установок и диагностической аппаратуры (например, рентгеновской, УЗИ и т.д.)</p>	<p>3. Мы полностью согласны с мнением рецензента, что в разделе «Материально-техническое обеспечение» нет необходимости указывать конкретные аппараты для лучевой диагностики и лучевой терапии. Однако таковы рекомендуемые правила представления медицинских технологий, и мы всего лишь следовали им.</p>
<p>В разделе 4, описания медицинской технологии, рассуждение о том, что сокращение сроков лечения увеличивает суммарную эквивалентную дозу по сравнению с дозой, рассчитанной с помощью линейно-квадратичной модели, уже учитывающей сроки облучения, не корректна.</p>	<p>4. Мы не можем полностью согласиться с мнением рецензента, что линейно-квадратичная модель учитывает сроки облучения.</p> <p>В отличие от модели ВДФ, параметра Т (длительность курса лучевой терапии) в базовой формуле линейно-квадратичной модели, используемой в данной технологии для вычисления изозффективной дозы нет (см. ссылку 18 в списке литературы).</p> <p>Однако данный вопрос является всего лишь теоретическим разделом клинической радиобиологии, предметом которого является математическое осмысление практических результатов лучевой терапии. Он может быть темой научной дискуссии, но вряд ли является недостатком предлагаемой технологии, имеющей чисто практическую цель – улучшить результаты лечения рака легкого, повысив при этом эффективность использования аппаратуры и рабочего времени персонала радиологических отделений.</p>
<p>Доза 39 Гр (эquiv. 47 Гр) на лимфоузлы не является адекватной, а толерантная доза на спинной мозг зависит от протяженности поля облучения.</p>	<p>5. Мы согласны с мнением рецензента, что для немелкоклеточного рака легкого доза 39Гр (эquiv.47Гр) на регионарные лимфатические узлы не является адекватной – адекватна доза не менее 60Гр.</p> <p>Однако совершенно очевидно, что и рецензент и мы подразумеваем при этом радикальную лучевую терапию.</p> <p>Поскольку, в соответствии с замечанием рецензента, мы уже указали, что при раке легкого с</p>

	<p>регионарными метастазами данная технология остается паллиативной (как и существующие технологии лучевого лечения местно распространенного рака легкого), обсуждаемая доза вполне адекватна, поскольку не приводит к тяжелым лучевым повреждениям жизненно важных органов.</p> <p>В качестве обоснования нашей точки зрения, сошлемся на рекомендуемое в настоящее время Европейским обществом терапевтической радиационной онкологии (ESTRO) практическое пособие по планированию лучевой терапии (J.Dobbs, A.Barret, D.Ash. Practical Radiotherapy Planning, Third Edition. Arnold. 1999. P.174) в котором доза на лимфатические узлы средостения при немелкоклеточном раке легкого ограничена 44Гр.</p>
	<p>По поводу замечания рецензента о том, что толерантная доза для спинного мозга зависит от протяженности поля облучения.</p> <p>Действительно, в классических публикациях Emami B. и соавт. (Emami B., Lyman J., Brown A., Coia L., Goiten M., Munzenride J.E., Shank B., Solin L.J. Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1991, V.21, N. 1, P.109-122. Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goiten M. , Fitting of normal tissue tolerance data to an analitic function. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1991, V.21, N. 1, P.123-125.). такая зависимость упоминается. Однако при тех размерах полей, которые используются при облучении средостения (10-16см по вертикали) толерантность спинного мозга практически не зависит от объема.</p> <p>В последней обзорной публикации по этому вопросу (J. P. KIRKPATRICK, A. J. VAN DER KOGEL, T. E. SCHULTHEISS. RADIATION DOSE–VOLUME EFFECTS IN THE SPINAL CORD. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S42–S49), объемные параметры вообще не учитываются.</p> <p>Суммируя имеющиеся в литературе данные авторы данной публикации, участники международного проекта по количественной оценке повреждений нормальных тканей в клинике (проект QUANTEC), приходят к выводу, что при классическом режиме фракционирования риск <u>тяжелых</u> лучевых повреждений спинного мозга составляет 0,2% при СОД 50Гр, и 6% при СОД 60Гр.</p> <p>Учитывая инвалидизирующий характер таких повреждений, мы сочли необходимым установить предельную дозу облучения спинного мозга 45Гр (в пересчете на классическое фракционирование) как заведомо безопасную.</p>
И последнее. В процессе	В заключение мы благодарим рецензента за

наблюдения после лечения рестадирирование не проводится (стр. 10).	последнее замечание. Действительно термин «рестадирирование» на этапе наблюдения неуместен и нами заменен.
--	--