

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.24-006.04-085.849

Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Аллахвердиев А.К., Ткачѳв С.И., Алиева С.Б., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Лактионов К.К., Бредер В.В., Мещерякова Н.А., Маринов Д.Т., Фѳedorova А.А.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ГИПОФРАКЦИОННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛѳГКОГО С КЛИНИЧЕСКОЙ I–IIА СТАДИЕЙ. (ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА МЗ РФ)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) больных раком лѳгкого I–II стадии в настоящее время является методом выбора для лечения функционально неоперабельных пациентов, она демонстрирует безопасность и высокую эффективность в достижении локального контроля. Однако остаѳтся ряд нерешѳнных вопросов, связанных с прогнозированием эффективности лечения и частоты осложнений; интеграция в процесс планирования и лечения новых технологий позволяет расширить поиск предикторных факторов.

Материал и методы. С 2014 г. получили лечение в объѳме СРТ 39 больных раком лѳгкого клинической I–IIа стадии (сT1N0M0 – 17 больных, сT2N0M0 – 22 больных). Большинство пациентов (35) признаны функционально неоперабельными в связи с сопутствующей бронхолѳгочной патологией, четверо условно операбельных больных отказались от операции. У 11 пациентов в анамнезе имелись первично-множественные опухоли, у трѳх определялись центральные формы рака лѳгкого. При планировании применялась методика 4D-КТ + ITV. Использованные варианты фракционирования: 10 Гр × 5 фракций (n = 26) и 7 Гр × 8 фракций (n = 13) – BED = 100 Гр.

Результаты. При медиане прослеженности 26 мес (диапазон 3–38 мес) двухлетний локальный контроль составил 94%. Изолированных локальных рецидивов не отмечено. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость 84% (95%-ный ДИ, 70–99) и 83,2% (95%-ный ДИ, 70,5–99) соответственно. У 4 (10%) больных в течение первого года отмечено локорегионарное и отдалѳнное прогрессирование, трое из них умерли. Лѳгочная токсичность ≥ 2-й степени отмечена у 7 пациентов, один пациент с опухолью центральной локализации умер от лѳгочного кровотечения (токсичность 5-й степени). Боли в области грудной стенки 3-й степени отмечены у двух пациентов, у одного из которых произошѳл бессимптомный перелом ребра. При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние на прогноз режима фракционирования (p = 0,04) и близкое к достоверности влияние исходного уровня SUV_{max} (p = 0,07). Не отмечено достоверной связи уровня лучевой токсичности с основными дозиметрическими показателями (объѳм лѳгкого, получившего 10 Гр (V10) и 5 Гр (V5), MLD) при тенденции к достоверной корреляции с показателями общего объѳма лѳгких (p = 0,058).

Заключение. При современных подходах к планированию и реализации СРТ необходим поиск дополнительных предикторов эффективности и токсичности лечения. Предикторными факторами эффективности могут являться режим подведения суммарной дозы и исходный SUV_{max} опухоли, предикторным фактором токсичности – объѳм лѳгочной ткани.

Ключевые слова: стереотаксическая радиотерапия; рак лѳгкого; лучевая токсичность; предикторные факторы.

Для цитирования: Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Аллахвердиев А.К., Ткачѳв С.И., Алиева С.Б., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Лактионов К.К., Бредер В.В., Мещерякова Н.А., Маринов Д.Т., Фѳedorova А.А. Стереотаксическая гипofракционная радиотерапия в лечении больных раком лѳгкого с клинической I–IIа стадией. (Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ). *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (2): 71–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-71-78>

Для корреспонденции: Борисова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: tborisova111@gmail.com.

Borisova T.N., Nazarenko A.V., Allahverdiev A.K., Tkachev S.I., Alieva S.B., Trofimova O.P., Glebovskaya V.V., Laktionov K.K., Breder V.V., Meshcheryakova N.A., Marinov D.T., Fedorova A.A.

STEREOTACTIC RADIOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF CLINICAL STAGE I–IIA LUNG CANCER PATIENTS. THE EXPERIENCE OF N.N. BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

Introduction: Nowadays the stereotactic radiotherapy (SRT) of clinical stage I–II lung cancer patients is the choice of the treatment modality for functionally inoperable patients. It shows safety and high efficiency in achieving local control. Though there is a range of unsolved issues connected with the prediction of the treatment efficiency and frequency of complications, an integration of new technologies in the planning and treatment process allows widening the search of the predictive factors.

Material and methods. Since 2014, 39 patients (17 T1N0M0 patients, 22 T2N0M0 patients) with clinical stage I–IIa lung cancer have undergone SRT. The majority of patients (35) have been recognized as functionally inoperable due to the concurrent broncho-pulmonary pathology, 4 conditionally operable patients have refused an operation. 11 patients had the primary multiple tumors in their anamneses. 36 patients had a peripheral tumor. The options for the fractionation were: 10 Gy × 5 fractions (n = 26) and 7 Gy × 8 fractions (n = 13) – BED = 100 Gy.

Results. The median follow-up was 26 months (range: 3–38 months). The 2-year local control was 94%. The isolated local recurrences were not registered. Overall and 2-year recurrence-free survival rate was 84% (95% CI, 70–99) and 83.2% (95% CI: 70.5–99) respectively. During the first year, 4 patients (10%) had the locoregional and distant progression and 3 of them died. 7 patients had experienced pulmonary toxicity of grade 2 or more. One patient with central tumor died from pulmonary hemorrhage (toxicity of grade 5). Grade 3 chest pain was observed in 2 patients, one of them had a rib fracture. One-factor analysis, revealed a reliable influence of the fractionation regimen ($p = 0.04$) and, close to reliability, the initial SUV_{max} level ($p = 0.07$) on the prognosis. A reliable relationship between the radiation toxicity level and dosimetric radiation index ($V10$, $V5$, MLD) was not registered. There was a tendency to reliable correlation with the total lung capacity indices ($p = 0.058$).

Conclusions. A search for additional treatment efficiency and toxicity predictors of SRT treatment should include modern approaches to planning and delivery. The total dose delivery regimen and initial tumor SUV_{max} can be predictive efficiency factors, while the pulmonary tissue volume can be a predictive toxicity factor.

Key words: stereotactic radiotherapy; lung cancer; radiation toxicity; predictor factors.

For citation: Borisova T.N., Nazarenko A.V., Allakhverdiev A.K., Tkachev S.I., Alieva S.B., Trofimova O.P., Glebovckaya V.V., Laktionov K.K., Breder V.V., Meshcheryakova N.A., Marinov D.T., Fedorova A.A. Stereotactic radiotherapy for the treatment of clinical stage I–IIa lung cancer patients. The experience of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (2): 71–78. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-71-78>

For correspondence: Tatiana N. Borisova, MD, Ph.D., Senior Researcher of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation; E-mail: tborisova111@gmail.com.

Information about authors:

Nazarenko A.V., <http://orcid.org/0000-0003-3738-1129>

Allakhverdiev A.K., <http://orcid.org/0000-0001-8378-2738>

Tkachev S.I., <http://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Alieva S.B., <http://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Trofimova O.P., <http://orcid.org/0000-0002-7204-370X>

Glebovskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-8062-570X>

Laktionov K.K., <http://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

Breder V.V., <http://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Meshcheryakova N.A., <http://orcid.org/0000-0003-0770-3406>

Marinov D.T., <https://orcid.org/0000-0002-3094-362X>

Fedorova A.A., <http://orcid.org/0000-0002-0589-4299>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 16 April 2018

Accepted 17 May 2018

Каждый год во всем мире от рака лёгкого умирает столько же людей, сколько от рака предстательной железы, молочной железы и толстой кишки вместе взятых – до 1,6 млн смертей [1]. Этот огромный список умерших пополниют больные с распространёнными формами рака лёгкого, тогда как число пациентов с наиболее благоприятными ранними стадиями заболевания не превышает 15% [2].

Больные ранними формами рака лёгкого, когда процесс ограничен только первичной опухолью лёгкого, в подавляющем большинстве являются пациентами торакальных хирургов, так как хирургическое лечение позволяет достигать общей 3-летней выживаемости в пределах 90%. Однако основные трудности при планировании лечения больных с I–II стадией рака лёгкого обусловлены значимой сопутствующей патологией и пожилым возрастом. Это означает снижение на 15–20% числа больных, способных перенести оперативное лечение, когда помимо стандартной лобэктомии у 5–15% пациентов необходимо выполнение билобэктомии и ещё у 4–15% – пневмонэктомии [3]. Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) как метод выбора для лечения функционально неоперабельных больных с ранними формами рака лёгкого представляет собой высокоточную лучевую терапию с использованием крупных доз за небольшое количество фракций. По данным Американского общества

радиационной онкологии (ASTRO), частота выполнения СРТ в возрастной группе 60 лет возрастает с 11 до 39% в возрастной группе 90 лет ($p < 0,001$). При этом показатель общей 2-летней выживаемости больных, получивших СРТ, увеличился с 2004 по 2011 г. с 39 до 58% ($p < 0,001$), что значительно превышает показатели у больных без специфического лечения [4, 5].

Подведение аблативных доз, превышающих толерантность окружающих структур, требует высокой степени прецизионности, значительного градиента дозы, технологических инструментов компенсации движения опухоли, риск-адаптивных доз, так как индуцированные облучением повреждения нормальных тканей определяют качество, а в случаях исходной тяжёлой соматической патологии – и продолжительность жизни.

До недавнего времени анатомические изображения компьютерной томографии (КТ) были единственным источником информации для планирования и реализации лучевой терапии. Благодаря прогрессу в области ядерной медицины появились новые перспективы в определении характеристик опухоли и формировании концепции биологических изображений с использованием позитронной эмиссионной томографии – ПЭТ (ПЭТ/КТ).

Переосмысление радиобиологических принципов СРТ в сравнении с традиционной лучевой тера-

пией, интеграция в процесс планирования лучевого лечения современных методов визуализации (ПЭТ/КТ), развитие стратегий риск-адаптивной радиотерапии расширят поиск возможностей прогнозирования эффективности и токсичности лечения.

Материал и методы

В рамках проспективного исследования по изучению эффективности и токсичности СРТ у больных раком лёгкого I–IIa стадии с 2014 г. получили лечение и находились под наблюдением 39 больных. Цитологическое или гистологическое подтверждение немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) было получено с использованием трансторакальных пункций и эндоскопических биопсий. У шести больных диагноз установлен клинико-инструментальными методами в связи с невозможностью использования и неинформативностью малоинвазивных методик. Для определения стадии процесса проводили КТ, магнитно-резонансную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование органов и лимфоузлов и ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (как правило, стандартизованный показатель поглощения [SUV] 2,5 и выше является пороговым для определения злокачественности процесса). Часть больных (11–28%) имели в анамнезе излеченную ранее злокачественную опухоль (первично-множественные злокачественные опухоли) без проведения лучевой терапии на область грудной клетки.

Центральная или периферическая локализация опухоли условно определялась согласно протоколу RTOG 0236 (Радиологическая онкологическая группа) на основании схемы «проксимального бронхиального дерева».

Тактика лечения вырабатывалась на мультидисциплинарном консилиуме, 34 пациента признаны неоперабельными по медицинским показаниям, 5 условно операбельных больных отказались от оперативного лечения. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение. Исходная оценка состояния больных, включающая физикальный осмотр, определение массы тела, клинический и биохимический анализ крови, электрокардиографию, определение функции внешнего дыхания, проводилась за 10 дней до начала лечения.

Критерии эффективности лечения включали: локальный контроль – любой объективный ответ на лечение; локальное прогрессирование (ЛП) – увеличение более чем на 25% суммы перпендикулярных диаметров в зоне облучения; локальный рецидив (ЛР) – сочетание локального прогрессирования и/или гиперметаболической активности аналогичной или выше, чем до лечения, или определение объёма после зарегистрированного полного ответа в зоне облучения; регионарное прогрессирование (РП) – увеличение регионарных лимфатических узлов более 1 см и/или новые характеристики поглощения ФДГ; отдалённое прогрессирование (ОП) – клинические и/или радиологические признаки отдалённых метастазов; изолированный локальный рецидив (ИЛР) – локальный рецидив в зоне облучения без признаков других видов прогрессирования. Токсичность оценивалась при плановых контрольных осмотрах по данным физикального и радиологического обследования.

Для планирования лучевой терапии всем пациен-

там осуществлялась однотипная иммобилизация и выполнялась четырёхмерная КТ, связанная с контролем дыхания (4D-КТ), для количественной оценки движения опухоли. Синхронизация по дыханию осуществлялась по следующей методике: на основании данных, полученных при проведении 4D-КТ, с использованием инструмента проекции максимальной интенсивности (MIP – maximum intensity projection) создавался объём, охватывающий дыхательное движение опухоли, – ITV – внутренний объём мишени (internal target volume).

В определении объёма опухоли участвовали два специалиста-радиотерапевта. Макроскопический объём опухоли (GTV – gross tumor volume) определялся по данным КТ в лёгочном окне и при необходимости (прилегание плотных анатомических структур) в мягкотканном окне. Во всех случаях использовалась функция планирующей системы по совмещению изображений (registration/fusion), когда диагностические изображения ПЭТ накладывались на топометрические снимки КТ для верификации как морфологического, так и метаболического объёма опухоли (MTV – metabolic tumor volume). При планировании лечения у трёх пациентов определение GTV осуществлялось только на основании MTV по данным ПЭТ в связи с недостаточной её визуализацией по данным КТ на фоне сегментарных ателектазов и зон гиповентиляции. Дополнительных расширений объёма мишени на микроскопическое распространение не выполнялось: таким образом, GTV был равен клиническому объёму мишени (clinical target volume – CTV).

ITV, представляющий собой пространство, занимаемое опухолью во время всего дыхательного цикла, определялся из набора данных 4D-КТ. Планируемый объём мишени (PTV – planned tumor volume) создавался вокруг ITV путём равномерного добавления 0,8 см в аксиальном и продольном направлениях.

В процессе лечения использовалась радиотерапия, корректируемая по изображениям (image guided radiation therapy – IGRТ), как визуально управляемый способ верификации позиционирования.

Использовались дозы 50 Гр за 5 фракций и 56 Гр за 8 фракций в зависимости от расположения опухоли относительно паренхиматозных и полых органов. Ограничения дозы на критические органы основывались на данных отчёта Американской ассоциации медицинских физиков [18]. Проводилось трёхмерное дозное планирование с 5–8 компланарными полями с использованием технологии 3D-конформной лучевой терапии или облучения с модулированной интенсивностью (IMRT) с энергией фотонов 6 МэВ.

Контрольное обследование, включающее физикальный осмотр и КТ грудной клетки, выполнялось в сроки 8 и 16 нед, затем каждые 3 мес в течение двух лет и в дальнейшем каждые 6 мес. Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). При появлении симптомов лёгочной токсичности выполнялось рентгенологическое и/или внеплановое КТ-исследование органов грудной клетки. При зафиксированном локальном прогрессировании по данным КТ выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с оценкой метаболической активности по критериям PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors). Токсичность в течение года после лечения оценивалась с использованием шкалы

NCI-СТСАЕ v. 4.03 при каждом контрольном обследовании и/или при появлении жалоб.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ Statistica 6.0, показатели общей и безрецидивной выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Выполнен однофакторный дисперсионный анализ, за основу взят F-критерий Фишера.

Основными конечными точками исследования были оценка локального контроля, 2-летняя общая выживаемость, 2-летняя безрецидивная выживаемость, токсичность лечения в течение одного года.

Результаты

С января 2014 г. лечение в объёме СРТ получили 39 больных раком лёгкого I–IIa клинической стадии (T1N0M0 – 17 больных, T2N0M0 – 22 больных). Возраст больных превышал 55 лет, большинство были мужчины (соотношение 3:1) с длительным стажем курения. Функциональная неоперабельность в большинстве случаев (31 больных, 82%) обуславливалась бронхолёгочными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) II–III степени тяжести по критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2007) и бронхиальной астмой средней и тяжёлой степени по критериям GINA (Global Initiative for Asthma, 2006). У четырёх пациентов отмечалась сочетанная патология: бронхолёгочная, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная. Четверо пациентов отказались от предложенного оперативного лечения.

У 10 больных рак лёгкого явился метакронной и у одного больного синхронной первично-множественной опухолью (ПМЗО): из них у трёх больных в анамнезе был рак контралатерального лёгкого, излеченный хирургическим методом 5, 7 и 12 лет назад, и у одной больной диагностирован синхронный рак обоих лёгких, по поводу чего выполнена верхняя лобэктомия слева за 4 мес до СРТ на опухоль правого лёгкого.

В подавляющем большинстве наблюдений опу-

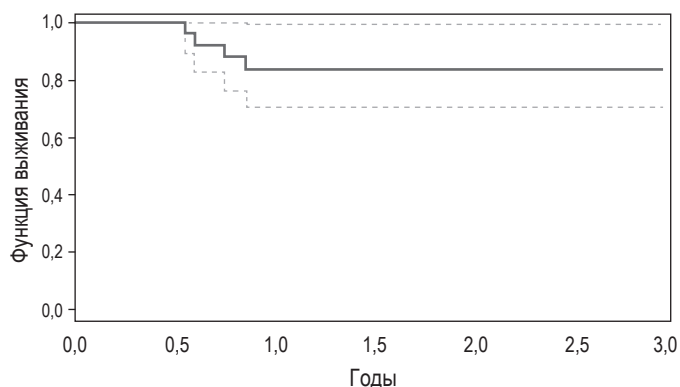


Рис. 1. Общая выживаемость больных после СРТ.

холь представлена аденокарциномами (64%) и периферическими формами (92%), средний диаметр опухоли по данным КТ составил $3,26 \pm 1,14$ см (табл. 1).

При медиане прослеженности 26 мес (диапазон 3–38 мес) 2-летний локальный контроль составил 94%. У 9 (24%) пациентов подтверждена полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия по данным КТ.

Общая 2-летняя выживаемость в группе больных, получивших СРТ, составила 84% (95% ДИ, 70–99) (рис. 1).

У 4 (10%) больных зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде сочетаний ЛР, РП и ОП (поражение плевры, экссудативный плеврит), которое реализовывалось в течение первого года; три пациента умерли, один получает симптоматическое и системное лечение. У одного больного при наличии стойкого локального контроля определялись РП + ОП, в остальных трёх случаях имелось одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛП + РП + ОП). ИЛР в зоне облучения за период наблюдения не отмечено. Медиана выживаемости при прогрессировании составила 8 мес (диапазон 5–11 мес).

За период наблюдения четверо больных умерли от причин, не связанных с опухолевым процессом (осложнение лечения, вторая внелёгочная опухоль, сопутствующая патология).

Характеристики соматического статуса пациентов и опухолевого процесса до лечения (размер опухоли, локализация) значимо не различались в группах с прогрессированием после СРТ и без прогрессирования. Нами проанализировано распределение показателей размера опухолей и SUV_{max} в группах в зависимости от исхода лечения.

При оценке функции распределения параметров в группах локального контроля и прогрессирования при практически идентичных средних показателях SUV_{max} разброс плотности этого параметра в группе прогрессирования оказался ниже. Таким образом, у больных с последующим ранним прогрессированием выявлен исходно стабильный высокий показатель SUV_{max}

Характеристики 39 пациентов, получивших СРТ

| Характеристики | | Характеристики | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| пациентов (n = 39) | | опухоли | |
| Пол | Мужчин – 28 | Стадия | T1N0M0 – 17 |
| | Женщин – 11 | | T2N0M0 – 22 |
| Возраст, годы | Медиана 66 | Гистологический подтип | Аденокарцинома – 25 |
| | Диапазон 56–86 | | Плоскоклеточный – 7 |
| Соматический статус (ECOG) | (0–1) – 26 | Локализация | Нет – 7 |
| | (2–3) – 13 | | Периферическая – 36 |
| ПМЗО | 11 | Центральная | – 3 |
| Объём лёгких, см ³ | Медиана 4011 | РТV, см ³ | Медиана 65,86 |
| | Диапазон 2200–8299 | | Диапазон 14,67–201,8 |
| Фракционирование | 10 Гр × 5 фракций – 26 | SUV _{max} | Медиана 7,21 |
| | 7 Гр × 8 фракций – 13 | | Диапазон 4,36–23,02 |

Примечание. ECOG – Восточная объединённая онкологическая группа. Здесь и в табл. 2, 4: ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли; GTV – макроскопический объём опухоли; РТВ – планируемый объём мишени, SUV_{max} – максимальное стандартизованное значение поглощения.

Таблица 1

Таблица 2

Влияние параметров на исход лечения. Однофакторный анализ

| Параметр | Число больных / с прогрессированием | Медиана | P-value |
|-----------------------------|-------------------------------------|---------|---------|
| Пол: | | | |
| женщины | 11 / 0 | | 0,634 |
| мужчины | 28 / 4 | | |
| Возраст, годы | | 69,5 | 0,683 |
| ПМЗО | 11 / 0 | | 0,264 |
| SUV _{max} | | 7,185 | 0,07 |
| Размер GTV, см ³ | | 20,98 | 0,664 |
| Размер PTV, см ³ | | 64,35 | 0,77 |
| Диаметр опухоли, см | | 3,4 | 0,675 |
| Фракционирование | | | |
| 10 Гр × 5 фракций | 26 / 4 | | 0,04* |
| 7 Гр × 8 фракций | 13 / 0 | | |

Примечание. * – статистически достоверно.

(среднее значение SUV_{max} 9,56). Этой закономерности не отмечено при исследовании плотности распределения параметра размера опухоли (рис. 2, см. 2-ю полосу вклейки).

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения с использованием СРТ, в группе 38 больных выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров, как возраст, пол, наличие ПМЗО, размер опухоли и облучаемый объем с прогрессированием заболевания. В изучаемой группе имеется достоверная зависимость результатов СРТ от схемы фракционирования ($p = 0,04$). Также определена тенденция к достоверной связи между высоким уровнем SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ и неблагоприятным исходом лечения ($p = 0,07$).

Токсичность лечения 2-й степени и более, оценённая в течение первого года, отмечена у 9 (23%) пациентов (табл. 3). Проявлялась она в подавляющем большинстве случаев в виде лучевого пульмонита – 7 больных. Из них у четырёх больных – лёгочная токсичность 2-й степени, не требующая специального медикаментозного лечения; у трёх больных – 3-й степени с необходимостью назначения противовоспалительных средств. Клиническая картина острого лучевого пульмонита развивалась в среднем через 3–4 мес после окончания облучения и проявлялась усилением кашля, нарастанием одышки, лихорадкой. Лечение включало кортикостероиды, антибиотики, ингаляции с 10%-ным раствором диметилсульфоксида, бронхолитические, муколитические, антиагрегантные, антигистаминные, противокашлевые средства с учётом индивидуальной клинико-рентгенологической картины. Явления токсичности 3-й степени отмечались у двух пациентов старше 70 лет с исходно низким соматическим статусом и значимо ухудшили качество жизни на период до 1 мес. После проводимого лечения острого пульмонита 3-й степени клинические проявления купированы в течение 25–30 дней от начала медикаментозной терапии у обоих пациентов.

Еще в одном случае лёгочной токсичности 3-й степени у пациента 59 лет с тяжёлой формой ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью через 4 мес после

Таблица 3

Лучевая токсичность ≥ 2-й степени после СРТ (шкала NCI-CTCAE v. 4,03)

| Вид токсичности | Степень | Число больных (n = 9) |
|---|-----------|-----------------------|
| Пульмонит/бронхо-лёгочные геморрагические нарушения | 2-я | n = 4 |
| | 3-я / 5-я | n = 3 / 1 |
| Боль в грудной клетке | 2-я | 0 |
| | 3-я | n = 2 |

СРТ развилась долевая абсцедирующая пневмония. Патогенетическая картина была расценена как индуцированное кортикостероидами иммуносупрессивное состояние на фоне постлучевого отёка стенок кровеносных сосудов и десквамации альвеолярного эпителия с активизацией патогенной и условно патогенной флоры. Пневмония была успешно излечена консервативными методами в стационарных условиях в течение 35 дней.

Из трёх пациентов с лучевым пульмонитом 3-й степени один умер от лёгочного кровотечения через 11 мес после СРТ (токсичность 5-й степени). Это 72-летний больной плоскоклеточным раком центральной локализации с тяжёлым течением бронхиальной астмы, получивший лечение по схеме 7 Гр × 8 фракций с клинико-морфологической картиной полной регрессии опухоли и отсутствием клинических признаков лёгочной токсичности после лекарственной терапии на момент смерти.

У двух пациентов через 3 мес после облучения появился болевой синдром в области грудной клетки со стороны облучения, расценённый как токсичность 3-й степени, потребовавшая назначения нестероидных противовоспалительных, нейротропных, обезболивающих средств. Болевой синдром на фоне лечения купирован в обоих случаях, однако у одного из этих больных через 6 мес после облучения периферической субплевральной опухоли произошёл спонтанный асимптомный перелом ребра в зоне лучевой терапии.

Выполненный однофакторный анализ не выявил достоверного влияния на риск возникновения лучевой токсичности 2-й степени и более ни одного из изучаемых параметров, включая основные дозиметрические характеристики, такие как средняя доза на лёгкое, объём лёгкого, получившего 10 Гр (V10) и 5 Гр (V5) для ипсилатерального лёгкого. Обнаружена близкая к достоверности зависимость развития лучевой токсичности от общего объёма лёгких (табл. 4).

Обсуждение

В 1990-е годы в Госпитале Каролинска в Швеции принципы СРТ были впервые использованы для экстракраниальных локализаций, этот вид терапии стал вариантом лечения опухолей небольших размеров, в том числе ранних стадий рака лёгкого. С внедрением в клиническую практику СРТ популяционный анализ демонстрирует повышение общей выживаемости с 16 до 24 мес в период между 2001 и 2009 гг. у пожилых функционально неоперабельных больных раком лёгкого I стадии [6].

Таблица 4

Однофакторный анализ лучевой токсичности ≥ 2 -й степени

| Параметр | Число больных /токсичность > 2-й степени | Медиана | P-value |
|--|--|---------|---------|
| Стадия: | | | |
| T1N0M0 | 17 / 2 | | 0,51 |
| T2N0M0 | 22 / 8 | | |
| Возраст, годы | | 69,5 | 0,167 |
| Объём лёгких, см ³ | | 4023 | 0,058 |
| Средняя доза на ипсилатеральное лёгкое, Гр | | 7,1 | 0,332 |
| Размер PTV, см ³ | | 64,35 | 0,086 |
| Ипсилатеральное лёгкое V10, % | | 16,7 | 0,547 |
| Ипсилатеральное лёгкое V5, % | | 30,2 | 0,158 |
| Локализация: | | | |
| верхняя доля | 9 / 1 | | 0,134 |
| средняя доля | 1 / 0 | | |
| нижняя доля | 29 / 9 | | |
| Фракционирование | | | |
| 10 Гр \times 5 фракций | 26 / 7 | | 0,694 |
| 7 Гр \times 8 фракций | 13 / 3 | | |

Примечание. V10 – объём лёгкого, получившего 10 Гр; V5 – объём лёгкого, получившего 5 Гр.

Высокие показатели локального контроля после СРТ, достигающие 85–90% за 5 лет, позволяют рассматривать данный консервативный подход равноценным хирургическому. Не отмечено, что уровень общей и особенно болезнь-специфичной выживаемости после СРТ в долгосрочной перспективе уступает таковому при хирургических методах (показатель смертности за 3 года после хирургии и СРТ – 25,0% против 45,1%, $p = 0,001$), показатели регионарных рецидивов после СРТ более высокие [7].

Первые рандомизированные исследования (III фаза), в которых сравнивали хирургическое и лучевое лечение, – STARS и ROSEL, включавшие 58 пациентов, – продемонстрировали лучшие результаты общей 3-летней выживаемости (95% против 79%, $p = 0,037$) в группе больных, получивших СРТ. Однако достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами не наблюдалось, у половины больных с рецидивом после СРТ отмечено регионарное прогрессирование [8].

Такая тенденция к РП и ОП при высоких показателях локального контроля может свидетельствовать о клинической недооценке стадии процесса в лимфатических узлах на момент проведения СРТ и об отсутствии лечебного воздействия на регионарные лимфоузлы, тогда как оперативное лечение включает систематическую лимфодиссекцию, послеоперационное морфологическое стадирование и при необходимости адъювантное лечение. Это является основной нерешённой проблемой методологии СРТ, ухудшающей результаты лечения, и полностью согласуется с данными анализа в рамках «Проекта стадирования рака лёгкого» IASLC (Международная ассоциация по изучению рака лёгкого), где на 18 198 больных НМРЛ I стадии продемонстрировано

резкое снижение общей выживаемости при клиническом стадировании по сравнению с послеоперационным [9]. По данным хирургической клиники Национального медицинского исследовательского центра онкологии, внедрение систематической медиастинальной лимфодиссекции при I стадии НМРЛ нашло отражение в тенденции к уменьшению частоты прогрессирования опухоли и увеличению показателей 5-летней общей выживаемости с 41,1 до 62,4%, что связано с повышением радикализма лечения и точным послеоперационным стадированием [10]. В нашей группе больных все виды прогресса заболевания (10%) сопровождалась РП и ни в одном случае не отмечено изолированного ЛР в течение одного года, что позволяет думать о возможной недооценке распространённости процесса в регионарных лимфоузлах по данным КТ и ПЭТ/КТ. По данным различных авторов число скрытых метастазов в лимфоузлах при стадировании по данным ПЭТ/КТ составляет от 16 до 25%, и основными независимыми прогностическими факторами их наличия являются размер первичной опухоли и уровень SUV_{max} в ней [11]. В наших наблюдениях в однофакторном анализе также отмечена тенденция корреляции уровня SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ с прогнозом заболевания, а также преобладание стабильно высоких с малым разбросом показателей SUV_{max} в группе прогрессирования, что позволяет считать SUV_{max} предикторным фактором распространённости процесса и, как следствие, дальнейшего раннего прогрессирования.

В группе из 38 больных после СРТ не отмечено ни одного случая изолированного локального рецидива, что говорит о биологически адекватной дозе, подведённой к опухоли. Об этом может свидетельствовать и полученная в однофакторном анализе значимость режима фракционирования дозы (а значит, уровня биологически эффективной дозы) для прогноза заболевания.

Так как зависимость доза–ответ является ведущим принципом лучевой терапии, а локальный контроль опухоли при СРТ отражает непосредственную эффективность метода, исторически было исследовано множество схем фракционирования и размеров подводимой дозы. Н. Onishi и соавт. пришли к заключению, что эффективность СРТ существенно выше при биологически эффективной дозе (BED – biologically effective dose), превышающей 100 Гр, с 5-летним локальным контролем 84% при $BED_{10} > 100$ Гр и 37% при $BED_{10} < 100$ Гр ($p < 0,001$), и в настоящее время $BED_{10} = 100$ Гр является пороговым минимумом для СРТ [12]. Авторы недавнего исследования, посвящённого анализу локального контроля у 2965 пациентов, предполагают отсутствие чёткого тумороцидного механизма у высоких доз за фракцию, что определяет большую биологическую эффективность мультифракционной СРТ по сравнению с однофракционной радиохирургией [13].

С учётом подводимых экстремально высоких доз одну из основных проблем представляет угроза тяжёлой лучевой токсичности после СРТ у больных, как правило, с исходно низкими соматическими показателями. Анализ результатов последних исследований позволяет правильно оценивать соотношение польза–риск, так как чисто линейная зависимость доза–реакция поставлена под сомнение и реакция

после СРТ демонстрирует более сложный сценарий. Потенциальный риск используемых для СРТ высоких доз в недавнем исследовании подтвержден зависимостью между размером облучаемого объема и уровнем лёгочной токсичности при подведении дозы ≥ 90 Гр, тогда как при превышении пороговой дозы 100 Гр параметры объема облучения уже теряют значимость для риска возникновения тяжёлого плеврита [14]. При использовании режима фракционирования 18 Гр \times 3 фракции (BED = 150 Гр) тяжёлая лёгочная токсичность 3–4-й степени возникла у 16% больных с периферическими формами рака лёгкого после СРТ в исследовании II фазы RTOG 0236, но, как отмечают авторы, симптомы токсичности в большей степени связаны с первично низкими функциональными параметрами лёгких [15]. Однако в неоднократных исследованиях не обнаружили корреляции исходно сниженных лёгочных показателей с возникновением лёгочной токсичности любой степени и риском смерти в течение одного года после СРТ, тогда как кардиальная патология связана с более высоким риском смерти [16, 17]. Таким образом, как и в общей популяции, больные раком лёгкого I–II стадии с тяжёлой сердечной патологией имеют меньше шансов на длительное выживание после лечения, чем пациенты с нарушениями функции лёгких, и тяжёлые бронхологические заболевания не должны являться причиной отказа в СРТ. В наших наблюдениях также все смерти, не связанные с опухолевым процессом, ассоциированы с сердечной патологией.

В отличие от стандартного фракционированного облучения, где показатели средней дозы на лёгкие (MLD) и объём лёгких, получающих 20 Гр (V20), являются достоверными предикторными факторами лёгочной токсичности, уровень токсичности после СРТ не соотносится ни с одним из этих дозиметрических параметров. Как показывают исследования, другие дозиметрические характеристики дозного распределения (V10, V5) при СРТ периферических опухолей также не влияют на риск возникновения лёгочного плеврита [16, 18].

Для лёгких, являющихся тканью с параллельной функциональной структурой, способной компенсировать радиоиндуцированные повреждения, значимым параметром является объём облучённой нормальной ткани, за пороговым уровнем которого можно ожидать стадию декомпенсации функций. Это соотносится с данными о достоверном влиянии облучаемого объема на риск возникновения лучевого плеврита. Так, на большом числе больных ($n = 240$) в мультивариантном анализе продемонстрировано предикторное значение объёмов облучения для риска возникновения тяжёлой лучевой токсичности (RTV: $p = 0,036$; ITV: $p = 0,052$) при отсутствии значимости других дозиметрических параметров [19]. Эти закономерности отражены в рекомендациях Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM), когда угроза лучевой токсичности определяется объёмом лёгочной ткани, свободной от воздействия определённой дозы излучения (объём лёгочной ткани более 1500 см³ не должен получить свыше 12,5 Гр для 5 фракций СРТ – $V12,5 < 1500$ см³) [20]. В наших наблюдениях также единственным параметром, способным близко к достоверности предсказать риск лучевой токсичности, явился

показатель общего объёма лёгких, который косвенно определяет V12,5.

Использование СРТ при опухолях лёгкого центральной локализации исторически сдерживалось угрозой фатальной лучевой токсичности за счёт тесного прилегания органов средостения (трахея, бронхи, пищевод, сердце). В исследовании R. Timmerman и соавт. после СРТ в режиме 60 Гр за 3 фракции у 20% больных с центральными опухолями отмечена токсичность выше 3-й степени, из них 6 умерли (токсичность 5-й степени). Самым сильным фактором прогноза лучевой токсичности в мультифакторном анализе явилась центральная локализация опухоли ($p = 0,004$), которая 11-кратно увеличивала риск возникновения тяжёлой токсичности [17]. В наших наблюдениях у одного больного с опухолью центральной локализации после СРТ в режиме 7 Гр \times 8 фракций через 3 мес зафиксирована полная регрессия опухоли, однако через 11 мес после лечения развились аррозивное кровотечение, приведшее к смерти (токсичность 5-й степени). Причиной могла быть резорбция опухоли с формированием фиброзных тканей, местная иммуносупрессия на фоне длительного приёма стероидов, при которой фиброзные изменения прикорневой зоны обеспечивают преобладание деструктивных процессов над репаративными возможностями с возникновением аррозивного кровотечения. Таким образом, продемонстрировано сочетание нескольких факторов риска терапии, приведшее к возникновению токсичности 5-й степени, и в настоящее время центральная локализация опухоли рассматривается как жёсткое условие использования риск-адаптивных доз при СРТ.

Хирургические вмешательства на грудной клетке, особенно торакотомия, давно признаны одними из наиболее травматичных и приводят к развитию хронического болевого синдрома. Выраженная боль, связанная с торакотомией, сопровождается гиповентиляцией, нарушением пассажа мокроты и предрасполагает к развитию ателектазов и пневмонии, поскольку пациент избегает активного использования дыхательной мускулатуры. В то время как большинство пациентов после хирургического лечения испытывают боль в области грудной стенки, связанную с инвазивностью метода, после СРТ у ряда больных отмечаются нейропатические боли разной степени интенсивности. У небольшого числа пациентов регистрируются спонтанные переломы рёбер в зоне облучения периферической опухоли лёгкого, как правило, асимптомные. Авторы отмечают от 12 до 30% случаев переломов рёбер в сроки от 1 года до 4 лет после облучения. Прогностические факторы чётко не определены, однако вероятность перелома рёбер на срок 4 года при превышении максимальной дозы на грудную стенку (D_{max}) 54 Гр составляет 47,7% и значимым прогностическим фактором может явиться параметр V160 [21, 22]. Считается, что патогенетический механизм возникновения болей в грудной стенке отличается от такового при переломе рёбер, однако болевой синдром может явиться предиктором последующего перелома. Грудная стенка рассматривается как важный орган риска при СРТ, однако консенсус по ограничению дозы на неё не был достигнут. Как правило, переломы рёбер являются бессимптомными и не ухудшают качество жизни. В наших наблюдениях у двух больных после

облучения субплевральных опухолей отмечены боли в грудной клетке, полностью купированные после терапии нестероидными противовоспалительными средствами, и у одного из этих больных случайной находкой при плановом контрольном обследовании явился перелом ребра в зоне облучения. Малое число случаев не позволило оценить роль клинических и дозиметрических параметров в риске возникновения этих нежелательных последствий СРТ.

Заключение

СРТ является неинвазивной альтернативой оперативному лечению больных клинической I–II стадии НМРЛ с высокими показателями локального контроля и умеренной токсичностью. Возможность прогнозирования скрытых для ПЭТ/КТ метастазов в лимфоузлах средостения делает поиск предиктивных факторов задачей, определяющей исход лечения. SUV_{max} можно считать одним из возможных объективных предикторов скрытых метастазов, обуславливающих раннее прогрессирование после СРТ. Суммарную дозу облучения и способ фракционирования можно считать прогностическими факторами эффективности лечения. Для риска возникновения лучевой токсичности в настоящее время окончательно не определены прогностические факторы, однако придерживаясь ограничений на критические органы, реализуя концепцию риск-адаптивных доз, можно снизить уровень лучевой токсичности у соматически тяжёлого контингента больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: Cancer J. Clin.* 2015; 65(2): 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
2. Aksel E.M., Davydov M.I. (eds.) *Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012*. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONC; 2014. (in Russian) Аксель Е.М., Давыдов М.И. (ред.) *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.: Издательская группа РОНЦ; 2014.
3. Pezzi C.M., Mallin K., Mendez A.S., Gau E.G., Putnam J.B. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148(5): 2269–78. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.077
4. Nanda R.H., Liu Y., Gillespie T.W., Mikell J.L., Ramalingam S.S., Fernandez F.G. et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2015; 121(23): 4222–30. DOI: 10.1002/cncr.29640
5. Dalwadi S.M., Szeja S., Teh B.S., Balter E.B., Farach A.M. Outcomes in elderly stage I non-small cell lung cancer in the stereotactic body radiation therapy era: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int. J. Rad. Oncol.* 2016, 96(2Suppl.): S68.
6. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Antonisse M.E., Slotman B.J., Senan S. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 2010; 116(2): 406–14. DOI: 10.1002/cncr.24759
7. Van den Berg L.L., Klinkenberg T.J., Groen H.J., Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10(5): 826–31. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000483
8. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A., Mehran R.J., Louie A.V., Balter P. 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; 16(6): 630–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3
9. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J., Giroux D.L., Jett J., Travis W.D. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2(7): 593–602. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31807a2f81
10. Davydov M.I., Polotsky B.E. Modern principles of choice of medical tactics, and the possibility of surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: *New in lung cancer therapy*. Moscow; 2003: 41–53. (in Russian) Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики, и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака лёгкого. В кн.: *Новое в терапии рака лёгкого*. М; 2003: 41–53.
11. Li L., Ren S., Zhang Y., Guan Y., Zhao J., Liu J. et al. Risk factors for predicting the occult nodal metastasis in T1-2N0M0 NSCLC patients staged by PET/CT: potential value in the clinic. *Lung Cancer* 2013; 81(2): 213–7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.04.012
12. Onishi H., Araki T., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Goti K. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101(7): 1623–31. DOI: 10.1002/cncr.20539
13. Shuryak I., Carlson D.J., Brown J.M., Brenner D.J. High-dose and fractionation effect in stereotactic radiation therapy: analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother. Oncol.* 2015; 115(3): 327–34. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.013
14. Katoh N., Soda I., Tamamura H., Takahashi S., Uchinami Y., Ishiyama H. et al. Clinical outcomes of stage I and IIA non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Radiat. Oncol.* 2017; 12(1): 3–12. DOI: 10.1186/s13014-016-0742-3
15. Stanic S., Paulus R., Timmerman R.D., Michalski J.M., Barriger R.B., Bezjak A. et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 88(5): 1092–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.050
16. Ferrero C., Badellino S., Filippi A.R., Focaraccio L., Levra M.G., Levis M. et al. Pulmonary function and quality of life after VMAT-based stereotactic ablative radiotherapy for early stage inoperable NSCLC: a prospective study. *Lung Cancer* 2015; 89(3): 350–6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.06.019
17. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C., Papiez L., Tudor K., DeLuca J. et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4833–9. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5937
18. Roach M.C., Videtic G.M., Bradley J.D. IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Treatment of Peripheral Non-Small Cell Lung Carcinoma with Stereotactic Body Radiation Therapy. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10(9): 1261–7. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000610
19. Baker R., Han G., Sarangkasiri S., De Marco M., Turke C., Stevens C.W. et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85(1): 190–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.041
20. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D., Calvin J.M., Hinson W., Kavanagh B. et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101. *Med. Phys.* 2010; 37: 4078–101. DOI: 10.1118/1.3438081
21. Aoki M., Sato M., Hirose K., Akimoto Y., Kawaguchi H., Hatayama Y. et al. Radiation-induced rib fracture after stereotactic body radiotherapy with a total dose of 54–56 Gy given in 9–7 fractions for patients with peripheral lung tumor: impact of maximum dose and fraction size. *Radiat. Oncol.* 2015; 10: 99–106. DOI: 10.1186/s13014-015-0406-8
22. Park Y., Kim H.J., Chang A.R. Predictors of chest wall toxicity after stereotactic ablative radiotherapy using real-time tumor tracking for lung tumors. *Radiat. Oncol.* 2017; 12(1): 66–73. DOI: 10.1186/s13014-017-0857-1

К ст. М.И. Трещалина и соавт.

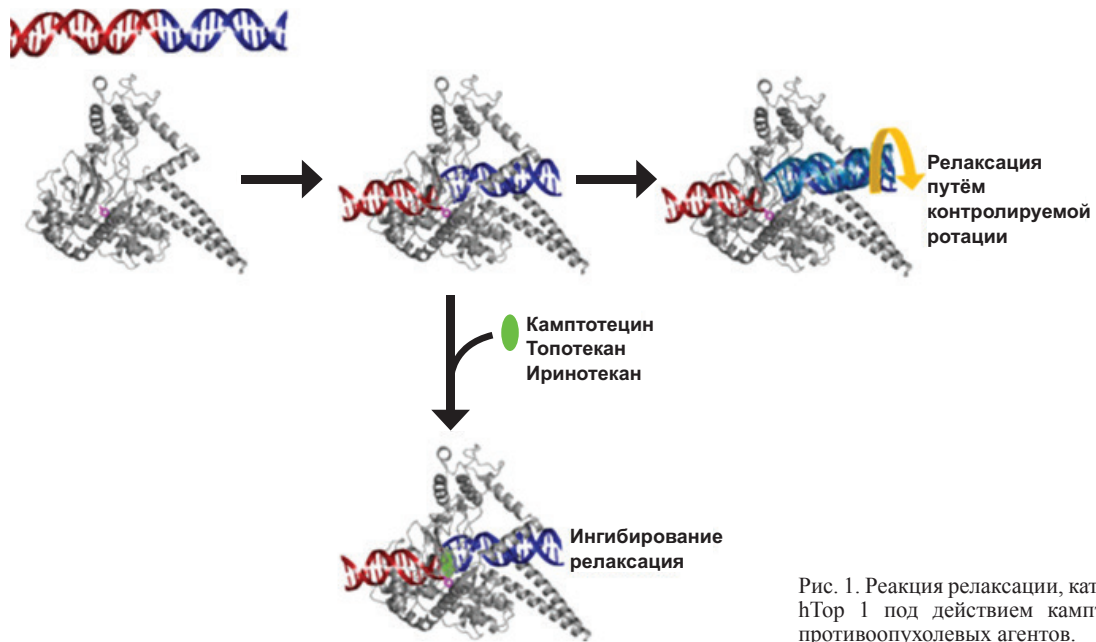


Рис. 1. Реакция релаксации, катализируемая hTop 1 под действием камптотециновых противоопухолевых агентов.

К ст. Т.Н. Борисовой и соавт.

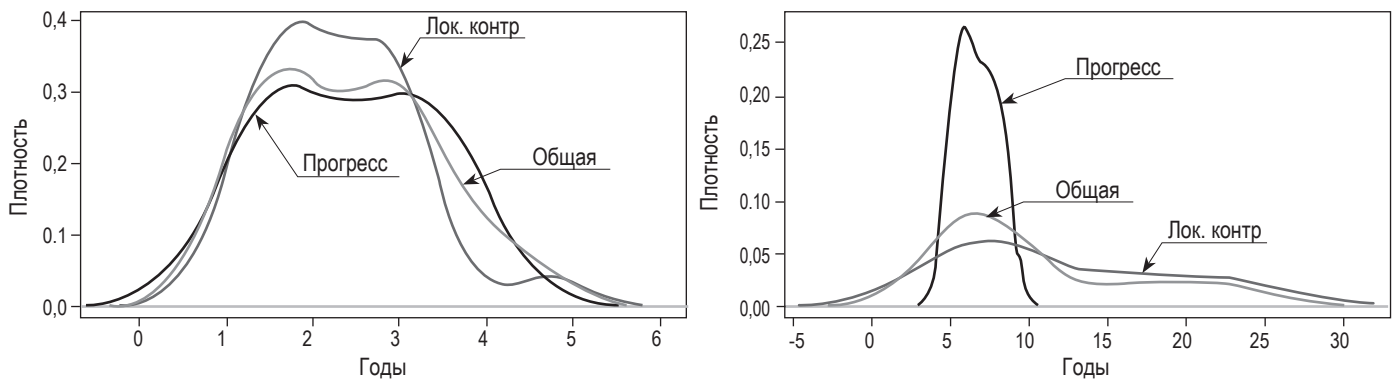


Рис. 2. Параметрическая оценка плотности распределения параметров: размер опухоли и SUV_{max} . Гистограмма 1 – размер опухоли. Гистограмма 2 – SUV_{max} .

К ст. О.Г. Григорук и соавт.

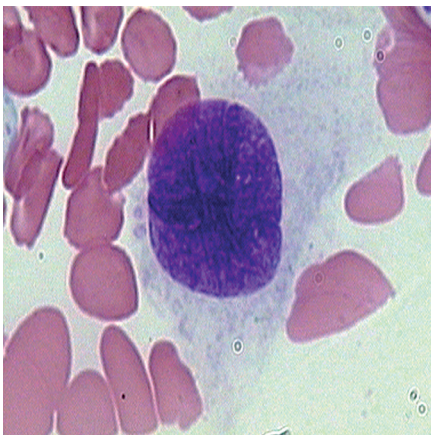


Рис. 1. Циркулирующие клетки в периферической крови в виде голоядерных атипизированных элементов у пациента 63 лет с аденогенным раком лёгкого.

Препарат приготовлен методом гемоцитифiltrации. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000.

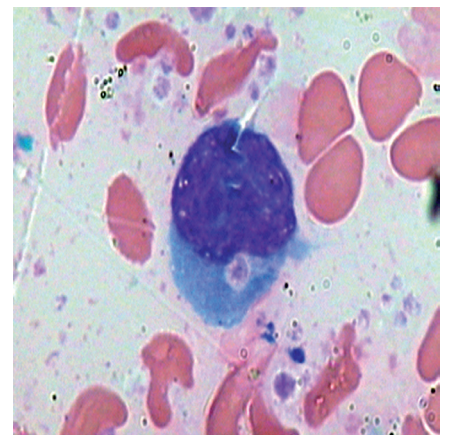


Рис. 2. Циркулирующие опухолевые клетки в периферической крови у пациентки 57 лет с перстневидноклеточным раком желудка.

Препарат приготовлен методом гемоцитифiltrации. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000.