

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОМОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЁГКИХ У МУЖЧИН С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОПЫТ МЕЖДУНАРОДНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ТОМОТЕРАПИИ «UMIT»)

Д.К. БЕРИКБОЛ¹, А.М. ГАНИНА², Е.М. ШАЯХМЕТОВ¹, А.Д. БРИМОВА¹, Д.Н. ИДРИСОВА¹

¹Международный онкологический центр томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан;

²АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) часто диагностируется у мужчин в сочетании с патологиями миокарда. Одним из методов лечения НМРЛ является лучевая терапия, однако в Казахстане практически отсутствуют исследования эффективности и безопасности томотерапии у онкопациентов с кардиопатологиями.

Цель исследования – оценить клинические результаты применения моно-томотерапии у пациентов с НМРЛ и сопутствующими кардиопатологиями в Международном онкологическом центре томотерапии «UMIT» (Астана, Казахстан).

Методы: В исследование включен 201 мужчина с НМРЛ, прошедший курс спиральной моно-томотерапии в 2020-2024 годах в центре «UMIT». Пациенты разделены на Группу 1 – без кардиопатологий (n = 139) и Группу 2 – с тяжёлыми сопутствующими кардиопатологиями (n = 62). Средняя длительность курса – 32 дня, средняя продолжительность процедуры – 15 минут, один раз в день, 5 дней в неделю. Эффективность лечения оценивали через 8-12 недель после завершения курса по данным ПЭТ-КТ и КТ.

Результаты: Полный регресс чаще отмечался у пациентов Группы 1, прогрессирование заболевания – чаще у пациентов Группы 2. Частичный ответ чаще встречался в Группе 1, стабилизация онкологического процесса – чаще в Группе 2. В Группе 2 доля пациентов с положительной динамикой составила 49%, с учетом выявленной стабилизацией процесса – 84%. В Группе 1 однолетняя общая выживаемость составила 84% и 74% при III и IV стадиях, соответственно, медианная продолжительность без прогрессирования – 10,3 месяца, двухлетняя выживаемость при III стадии – 65%. В Группе 2 однолетняя общая выживаемость составила 76% и 63% при III и IV стадиях, соответственно, медианная продолжительность без прогрессирования – 8,1 месяца, двухлетняя выживаемость при III стадии – 54%. В Группе 2 не зафиксировано случаев нарушения функции имплантированного устройства, у двух пациентов с аортокоронарным шунтированием была декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая временной госпитализации.

Заключение: Томотерапия демонстрирует высокую клиническую эффективность при лечении НМРЛ при тяжёлой сопутствующей кардиопатологии, хотя общая выживаемость и эффективность лечения были ниже, чем у пациентов без кардиопатологий. Наш опыт подтверждает возможность сравнительно безопасного лечения у таких пациентов при соблюдении принципов персонализированного подхода, строгого дозиметрического контроля и междисциплинарного наблюдения.

Ключевые слова: рак лёгкого, томотерапия, кардиопатология, кардиостимулятор, гипофракционирование, высокоточная лучевая терапия.

Введение: Злокачественные новообразования лёгких продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всём мире. По данным международной инициативы Global Cancer Observatory, в 2022 году рак лёгких занимал первое место по диагностированным случаям [1]. По данным регистров по учету диагнозов рака в США за 2020-2021 годы, он занимал второе место (11% в среднем у мужчин) по количеству диагностируемых случаев и первое место (20% у мужчин) по оценкам смертности от рака [2]. Во всем мире в 2022 году заболеваемость раком лёгких достигла 15,3% среди других видов рака (включая неидентифицированные), что составляло более 1,570,000 новых случаев в год. Более того, доля рака лёгких в совокупной смертности от онкологических заболеваний независимо от пола составила 22,7% или более 1,233,000 смертей [1]. У мужчин рак лёгких

диагностируется обычно чаще, чем у женщин, а первое выявление в значительном числе случаев происходит на поздних (III–IV) стадиях, ограничивающих возможности радикального лечения [1, 3–6].

В структуре онкологической заболеваемости Республики Казахстан рак лёгкого занимает одно из лидирующих положений. За 2010-2019 годы в РК было выявлено 36,916 случаев рака лёгкого, из которых 80,5% пришлось на мужчин [4]. В более позднем исследовании, охватывающем период с 2014 по 2022 годы, доля мужчин в общем числе смертей от рака лёгкого и дыхательных путей составила более 75% [5]. При применении низкодозной компьютерной томографии рак лёгкого II и III стадий выявляется у мужчин в среднем в 2 раза чаще, чем у женщин [6]. Несмотря на то, что в период с 2014 по 2022 годы в Казахстане был выявлен тренд на небольшое снижение доли рака лёгкого (так-

же включая рак трахеи и бронхов) в общем пуле онкологических заболеваний, он составляет около 16% от всех видов рака [5]. Более того, согласно недавним национальным исследованиям, у асимптоматических пациентов с ранее недиагностированным раком частота выявления может достигать 2% среди населения регионов с высоким уровнем радиационного фона, причем более чем у половины из них рак лёгкого выявляется уже на III стадии заболевания [6]. Аналогично, в регионах с высоким содержанием тяжелых металлов (свинец, кобальт, медь) также показана более высокая частота встречаемости рака лёгких [7]. Как результат, рак лёгкого, наряду с другими наиболее распространенными видами рака, вносит существенный вклад в общее количество потерянных человеко-лет, что негативно влияет на экономику и социальный спектр населения Казахстана [8]. Это определяет актуальность оценки эффективности новых методов лечения рака лёгких, в том числе у мужчин как у значительно более уязвимой категории пациентов.

Для больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) при невозможности хирургического вмешательства приоритетной становится консервативная тактика, включающая химиотерапию, иммунотерапию и лучевую терапию. Одним из современных подходов к проведению облучения является спиральная томотерапия с режимами модулированной интенсивности облучения опухоли (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) с ежедневной визуализацией при проведении радиотерапии (Image-Guided Radiation Therapy, IGRT), что обеспечивает повышенную точность при планировании и проведении сеансов [9, 10]. В результате становится возможным снизить дозовую нагрузку на окружающие опухоль здоровые ткани и органы (это в особенности важно для органов риска) и обеспечить высокий уровень контроля над динамикой опухоли [11, 12].

Лучевая терапия требует индивидуализированного подхода у любых онкопациентов. Это особенно важно для онкопациентов с отягощённым соматическим фоном, в частности, при наличии выраженных сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые патологии занимают значительную часть в структуре сопутствующих заболеваний у онкологических пациентов, встречаясь у примерно 22,6% от общего числа пациентов с диагностированным раком любого вида [13]. У 16,5% пациентов с раком лёгкого выявляется сопутствующая конгестивная сердечная недостаточность [14]. У пациентов с НМРЛ тяжёлые формы сердечно-сосудистой патологии встречаются в 31,1% случаев, среди них наиболее распространенными являются сердечная недостаточность (47,7%), инфаркт миокарда (33,0%)

и хронические аритмии (30,4%) [15]. У таких пациентов также могут быть имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС), кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) или они могут иметь в анамнезе аортокоронарное шунтирование (АКШ). Наличие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний существенно влияет на выбор лечебной тактики, повышает риск кардиотоксических осложнений при проведении лучевой терапии и требует применения одновременно высокоточных и щадящих методов радиолечения, таких как томотерапия. Кроме того, противоопухолевая терапия сама может провоцировать манифестацию или обострение сердечной патологии и/или нарушение работы имплантированных устройств. У таких пациентов имеется выраженная необходимость строго ограничивать дозу на критически важные структуры: сердце, коронарные сосуды, ствол лёгочной артерии [12].

В Казахстане накоплен небольшой, но перспективный опыт применения высокоточной томотерапии у данной категории пациентов. Однако в отечественной литературе практически отсутствуют исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности этого метода у онкологических больных с выраженной сопутствующей кардиопатологией.

Цель исследования – ретроспективно оценить клинические результаты применения спиральной моно-томотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого и сопутствующими кардиопатологиями в Международном онкологическом центре томотерапии «UMIT» (Астана, Казахстан).

Материалы и методы: В данное ретроспективное исследование включен 201 пациент (все мужского пола) с диагнозом НМРЛ. Все пациенты прошли курс моно-томотерапии в центре томотерапии «UMIT» в период с января 2020 по декабрь 2024 года. Пациенты были разделены на две группы: у пациентов Группы 1 (n = 139) значимых кардиологических заболеваний выявлено не было, а у пациентов Группы 2 (n = 62) перед проведением курса томотерапии были выявлены тяжёлые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, наличие электрокардиостимуляторов и состояние после аортокоронарного шунтирования (Таблица 1).

Критерии включения пациентов в Группу 2: снижение фракции выброса (ФВ) $\leq 50\%$, перенесённое АКШ, наличие ЭКС/ИКД, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия III–IV функционального класса.

Критерии исключения пациентов из Группы 2: наличие у пациента нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома или невозможность пройти полный курс томотерапии.

Таблица 1 – Распределение типов заболеваний и нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов Группы 2

Категория сердечно-сосудистой патологии	Абсолютное кол-во случаев, n	Доля в Группе 2, %
После аортокоронарного шунтирования	24	38,7
Фракция выброса < 40%	19	30,6
Фракция выброса – от 40 до 50%	28	45,2
Имплантированные электрокардиостимуляторы	12	19,4
Имплантированные кардиовертеры-дефибрилляторы	6	9,7
Постинфарктный кардиосклероз	16	25,8
Стенокардия III-IV функционального класса	21	33,9

Средний возраст пациентов в Группе 1 составил 62,3 года, в Группе 2 – 68,5 года.

Распределение пациентов по стадиям онкологического заболевания показано на Рисунке 1: относительное распределение по различным стадиям было приблизительно равным в обеих группах, с преобладанием пациентов с III и IV стадиями НМРЛ.

В исследовании применялась спиральная томотерапия (Radixact X9, Accuray, Madison, WI, США) с сочетанием возможности компьютерного томографа и линейного ускорителя. При проведении исследования

использовались настраиваемые параметры томографа, система которого автоматически корректирует положение пациента и параметры облучения, снижая вероятность ошибочной доставки дозы (Таблица 2).

В ряде случаев применялись мультифокальные режимы облучения, при которых одновременно облучались несколько анатомических зон – как первичная опухоль, так и регионарные лимфатические узлы – при максимально щадящем воздействии на окружающие здоровые ткани (средние параметры дозового воздействия показаны в Таблице 3, раздел «Результаты»).

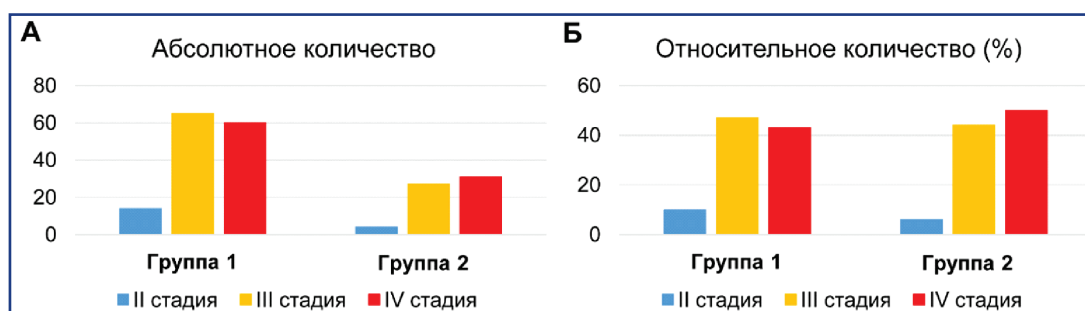


Рисунок 1 – Распределение участников исследования по стадиям онкологического заболевания: А – абсолютное количество (n), Б – относительное количество (%)

Таблица 2 – Технические параметры компьютерного томографа, применённого в исследовании

Параметр	Описание параметра
Мощность ускорителя	6 МВ (мегавольт) рентгеновских фотонов
Ширина луча (фантомная ширина пучка)	Варьируется от 1 до 5 см для адаптации режима лечения под индивидуальные анатомические особенности
Скорость вращения гентри	Примерно 1 оборот в 15–30 секунд, в зависимости от выбранного режима
Модуляция интенсивности дозы	За счёт изменения в реальном времени формы и интенсивности лучевого пучка
Дозы на опухоль	Варьируются от 50 до 60 Гр, распределены на 20–30 фракций, с ежедневным контролем и адаптацией плана при необходимости
Время воздействия	В среднем 15-25 минут в одной фракции

Протокол томотерапии включал обязательное КТ-планирование с шагом 2–3 мм на предварительном этапе в положении пациента на спине с фиксацией. Продолжительность процедуры сканирования составляла 15 минут. Облучение проводилось ежедневно (5 раз в неделю, по рабочим дням) с однократным сеансом в сутки; в исключительных случаях (<2% пациентов) применялись режимы с интервалом через день по клиническим показаниям, например, в связи с декомпенсацией хронической соматической патологии. Длительность курса – 20-40 дней в зависимости от протокола (нормо- или гипофракционирование, объём облучения и индивидуальные переносимость и режимы). Гипофракционированные режимы использовались в 22% случаев (n=44), однако распределение по группам было неравномерным: у пациентов Группы 2 гипофракционированное облучение применялось в 59,7% случаев (37 из 62), тогда как в Группе 1 – лишь в 5% случаев (7 из 139).

Данные КТ обрабатывали в программном обеспечении MIM Maestro и системе планирования TomoTherapy Precision®. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS v.26 и Microsoft Excel. Для межгруппового сравнения количественных переменных применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и U-критерий Манна-Уитни при его отсутствии. Статистически

значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Общую выживаемость определяли как время от даты начала курса томотерапии до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Выживаемость без прогрессирования определяли как время от начала лечения до первого задокументированного прогрессирования заболевания (по RECIST 1.1) или смерти. Сравнение значений выживаемости между группами выполнялось с использованием критерия log-rank. Медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования рассчитывались по всей когорте и отдельно по группам исследования с указанием 95%-ных доверительных интервалов (95% ДИ).

Результаты: В Таблице 3 показаны рекомендованные и фактические средние параметры дозового воздействия на критические органы у включенных в исследование пациентов, применённые для оценки качества планирования и безопасности облучения. У пациентов Группы 2 (с кардиопатологией) средняя дозовая нагрузка на сердце оказалась достоверно выше, чем у пациентов Группы 1 (без кардиопатологий), тогда как в отношении остальных органов различий выявлено не было. При этом средняя доза в Группе 2 не превышала рекомендованный уровень, а разница между средними дозами в группах составила не более 1,4 Гр. Исходя из этого мы предполагаем,

что выявленное достоверное различие в средней дозовой нагрузке на миокард между группами исследо-

вания не оказывало влияния на эффект курса томотерапии.

Таблица 3 – Рекомендованные и фактические средние параметры дозового воздействия на критические органы у пациентов, включенных в исследование

Орган/зона риска	Плановое ограничение (рекомендация)	Фактическая средняя доза		Значение p
		Группа 1	Группа 2	
Лёгкие (V_{20})	$\leq 30\%$	27,1 \pm 2,8 %	28,4 \pm 3,1 %	0,08
Сердце (D_{mean})	< 15 Гр	11,2 \pm 2,1 Гр	12,6 \pm 2,4 Гр	0,04*
Пищевод (D_{max})	≤ 50 Гр	41,5 \pm 5,3 Гр	43,1 \pm 4,8 Гр	0,21
Спинальный мозг (D_{max})	≤ 45 Гр	34,7 \pm 3,6 Гр	35,9 \pm 3,9 Гр	0,15

Примечание: символ «*» показывает достоверное различие между группами исследования (при достоверном уровне различия $p < 0,05$)

Эффективность лечения оценивали по данным ПЭТ-КТ и КТ через 8-12 недель после завершения курса. Полученные результаты по динамике онкозаболевания представлены в Таблице 4. Полный регресс значительно чаще отмечался у пациентов Группы 1, тогда как прогрессирование заболевания – у пациентов Группы 2. Имелась тенденция к более частой встречаемости частичного ответа у пациентов Группы 1, тогда как стабилизация онкологического процесса чаще встречалась у пациентов Группы 2. Сопоставление относительной частоты полного регресса, частичного ответа, стабили-

зации или прогрессирования заболевания между группами исследования показывает, что в Группе 2 эффективность томотерапии была ниже, чем в Группе 1. Тем не менее, в Группе 2 положительная динамика зарегистрирована почти у половины участников (49%, полный регресс + частичный ответ), а с учетом пациентов с выявленной стабилизацией онкологического процесса – у 84%. Это позволяет делать вывод о достаточно высокой эффективности моно-томотерапии у пациентов с НМРЛ и сопутствующей тяжелой кардиопатологией различной этиологии.

Таблица 4 – Исходы у пациентов, включенных в исследование, после курса томотерапии

Исход	Группа 1	Группа 2	Значение p
Полный регресс (%)	10% (14)	3% (2)	0,03*
Частичный ответ (%)	58% (81)	46% (29)	0,10
Стабилизация (%)	28% (39)	35% (22)	0,25
Прогрессирование онкозаболевания (%)	4% (5)	16% (9)	0,01*

Примечание: символ «*» показывает достоверное различие между группами исследования (при достоверном уровне различия $p < 0,05$)

Медиана общей выживаемости во всей когорте пациентов составила 18,6 месяца (95% ДИ: 16,9-20,3), в Группе 1 – 19,8 месяца (95% ДИ: 18,2-21,4), в Группе 2 – 16,2 месяца (95% ДИ: 14,1-18,3) (в Группе 2 достоверно ниже: log-rank $p = 0,04$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,7 месяца (95% ДИ: 8,5-10,9), в Группе 1 – 10,3 месяца (95% ДИ: 9,2-11,4), в Группе 2 – 8,1 месяца (95% ДИ: 6,9-9,3) (log-rank $p = 0,03$). Одногодичная общая выживаемость составила 82% для всей когорты, 84% для Группы 1 и 76% для Группы 2. Двухлетняя общая выживаемость составила 62% для всей когорты (Группа 1 – 65%, Группа 2 – 54%). В зависимости от стадии заболевания медианная общая выживаемость у всей когорты пациентов составила: III стадия – 20,4 месяца (95% ДИ: 18,5-22,3), IV стадия – 16,3 месяца (95% ДИ: 14,5-18,1). Медианная выживаемость без прогрессирования заболевания – 10,8 месяца (95% ДИ: 9,4-12,2) для III стадии и 8,3 месяца (95% ДИ: 7,1-9,5) для IV стадии. Оба показателя имели статистически значимое различие между стадиями (log-rank $p < 0,01$).

Сравнительный анализ безопасности показал, что пациенты с выраженной кардиопатологией имели более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, но общий профиль переносимости томотерапии оставался удовлетворительным. Прочие радио-индуцированные осложнения (эзофагит, пневмонит) не превышали II степени по системе критериев побочных

эффектов (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) и встречались с частотой $< 10\%$ в обеих группах. Таким образом, применение спиральной томотерапии у пациентов с кардиопатологией показало высокую эффективность и удовлетворительную переносимость. Ключевыми факторами безопасности являлись контурирование кардиоустройств и шунтов как критических структур, строгий контроль дозы, использование IMRT и ежедневного IGRT.

Безопасность у пациентов с ЭКС и ИКД: У пациентов с имплантированными ЭКС или ИКД ($n = 18$) облучение проводилось с применением адаптивного планирования и контурирования имплантированных устройств как критических органов (Рисунок 2). Средняя дистанция от опухоли до устройства составляла 4,3 см. Максимальная доза на ЭКС и ИКД не превышала 2 Гр. В результате лечения не было зафиксировано ни одного случая нарушения функции устройства или необходимости его переустановки (0/18 пациентов).

Лечение пациентов после АКШ и с низкой ФВ: У пациентов после АКШ ($n = 24$) ограничивалась доза на область шунтов не выше 15 Гр (Рисунок 3). Пациенты с ФВ $< 40\%$ получали стандартные режимы облучения (2–2,5 Гр за фракцию). У двух пациентов была отмечена декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая временной госпитализации, но курс томотерапии у этих пациентов был завершён в полном объёме.

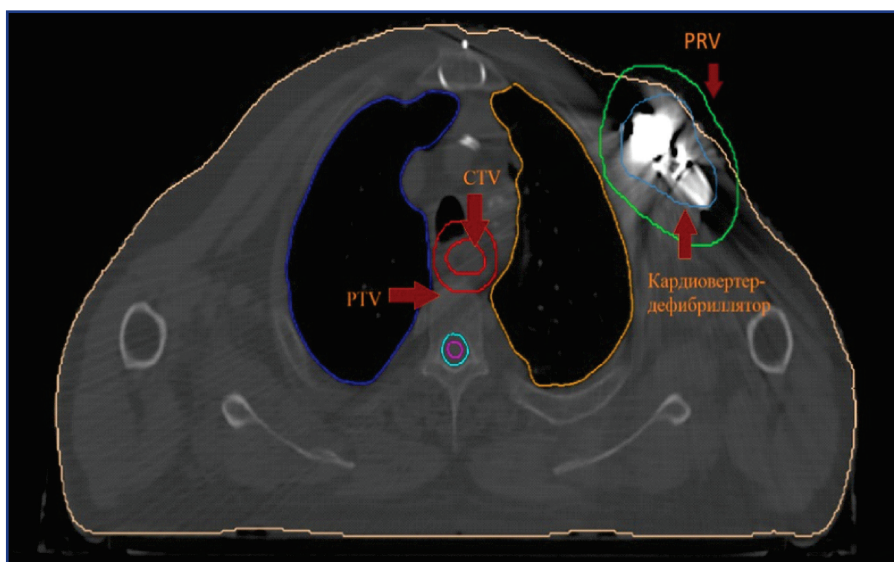


Рисунок 2 – Имплантированные устройства (ЭКС/ИКД) контурировались как критические структуры (устройство указано стрелкой справа вверх). Средняя дистанция до опухоли 4,3 см, максимальная доза на устройство ≤ 2 Гр.

Примечания: PRV (Planning Organ at Risk Volume) – область выделения для органа риска, PTV (Planning Target Volume) – область таргетного облучения, CTV (Computed Tomography Venography) – область для КТ-венографии.

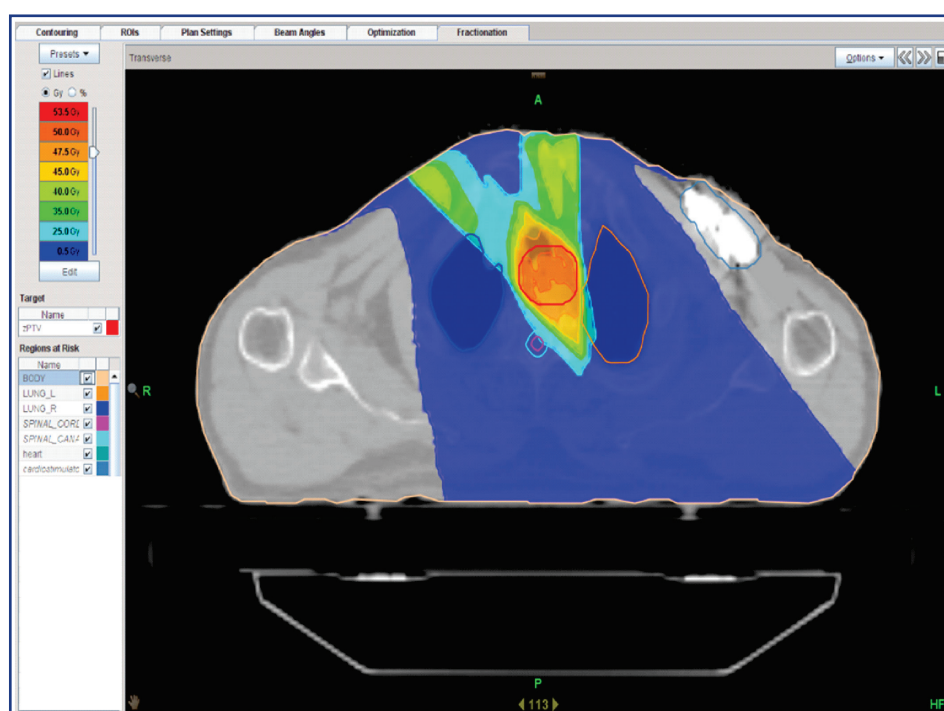


Рисунок 3 – Пример распределения дозы на целевой объём и критические органы у пациента с сопутствующей кардиопатологией, демонстрирующий покрытие мишени при минимальном облучении смежных структур. Цвета областей соответствуют разным дозам облучения, разные органы выделены контурами заданного цвета.

Обсуждение: Томотерапия постоянно развивается как один из подходов к лечению рака, в том числе за счёт снижения рисков вредного облучения [16]. При этом снижается частота возникновения токсических эффектов облучения, как это показано в многочисленных исследованиях томотерапии рака простаты [17], молочной железы [11, 18], метастатического рака печени [19], глиом II стадии [20], кранио-спинальных новообразований [21], новообразований кожи [22] и других видов рака. Совершенствование ускорителей частиц

в системах томографии различных брендов приводит к более эффективному пространственному распределению дозы облучения, как это продемонстрировано в исследовании, включающем пациентов с 6 видами рака, включая рак лёгкого [23].

Проведение IGRT даёт дополнительные преимущества, поскольку предотвращает или как минимум сильно снижает облучение тканей и органов, прилегающих к цели, одновременно увеличивая эффективность облучения самой цели за счёт контроля дыхательных

движений пациента [24]. Использование этого подхода рекомендуется ассоциациями радиологов для многих видов рака [9, 25].

Во многих публикациях продемонстрирована высокая эффективность и безопасность спиральной томотерапии в лечении рака [16, 20-22], включая онкологические заболевания головы и шеи [26, 27], желудочно-кишечного тракта [26], молочной железы (без метастазирования в регионарные лимфоузлы) [18], неперабельную III стадию НМРЛ [28], локализованный рак простаты у пожилых пациентов [29, 30]. С другой стороны, наличие сопутствующих патологий увеличивает риск развития токсических состояний при томотерапии. Например, при сниженном иммунном статусе пациента риск развития осложнений лёгких (пневмония) при кра-ниоспинальном облучении при проведении спиральной томотерапии возрастает [31]. То же самое касается риска развития осложнений при наличии сопутствующей кардиологической патологии. Именно, риск кардиотоксичности находится в прямой связи с величиной адсорбируемой дозы излучения сердцем или его структурами [32]. Спиральная томотерапия в сочетании с технологиями IMRT/IGRT снижает этот риск за счет минимизации дозовой нагрузки на левый желудочек и левую переднюю нисходящую артерию, в сравнении с 3D-конформной радиотерапией [12, 33].

Роль компьютерной томографии в лечении и диагностике онкологических пациентов (с кардиопатологиями или без них) очевидна. В частности, применительно к патофизиологии миокарда этот метод позволяет визуализировать и оценивать кальциевое накопление для более раннего выявления атеросклеротических поражений сосудов сердца [34]. С другой стороны, требуется уточнение и дальнейшее накопление данных для более детального анализа кратко- и долгосрочных последствий у пациентов с сопутствующими патологиями. Полученные и описанные нами в этой статье результаты в целом соответствуют ранее опубликованным данным об эффективности и безопасности томотерапии у онкологических пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Наши количественные оценки демонстрируют, что томотерапия является эффективным и безопасным методом лечения НМРЛ даже у пациентов с выраженной кардиальной патологией. Однако, для обеспечения необходимого уровня безопасности и снижения рисков осложнений требуется выполнение как минимум трёх условий: 1) включение в план лечения ЭКС, ИКД и шунтов как структур риска для минимизации лучевой нагрузки на них; 2) использование режима IMRT для наиболее равномерного применения лучевой нагрузки на цель с учетом её анатомических и морфологических особенностей; 3) применение IGRT для достижения высокой точности позиционирования луча и контроля за динамикой опухоли и смежных структур в ходе сеанса. Кроме того, более частое использование гипофракционного режима у пациентов с кардиопатологиями могло быть причиной того, что у них реже наблюдался полный регресс заболевания и чаще – прогрессирование онкологического процесса. Тем не менее, сниженная мощность облучения у таких пациентов является необходимой мерой для сохранения функциональных ха-

рактеристик сердца и минимизации рисков нарушения работы имплантированных устройств.

Закключение: Применение спиральной томотерапии у пациентов с НМРЛ и сопутствующими кардиопатологиями показало достаточно высокую эффективность, хотя и на более низком уровне в сравнении с группой без кардиопатологий для случаев полного регресса и прогрессирования заболевания. Одно- и двухгодичная общая выживаемость была ниже у пациентов с кардиопатологиями, но это могло быть связано с причинами смерти не от онкологического заболевания, а от осложнений из-за патологий сердечно-сосудистой системы. У пациентов с кардиопатологиями показана высокая безопасность и удовлетворительная переносимость с нечастыми побочными эффектами. Ключевыми факторами безопасности являлись контурирование кардиоструктур и шунтов как критических структур, строгий контроль дозы, использование IMRT и ежедневного IGRT. Опыт Международного онкологического центра томотерапии «UMIT» подтверждает возможность сравнительно безопасного проведения лечения у данной категории пациентов при соблюдении принципов персонализированного подхода, строгого дозиметрического контроля и междисциплинарного наблюдения.

Список использованных источников:

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74(3). – P. 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024 // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74(1). – P. 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
3. Kratzer T.B., Bandi P., Freedman N.D., Smith R.A., Travis W.D., Jemal A., Siegel R.L. Lung cancer statistics, 2023 // *Cancer.* – 2024. – Vol. 130(8). – P. 1330-1348. <https://doi.org/10.1002/cncr.35128>
4. Yessenbayev D., Khamidullina Z., Tarzhanova D., Orazova G., Zhakupova T., Kassenova D., Bilyalova Z., Igissinova G., Sayakov U., Dzhumabayeva F., Imankulova A., Idrisov K., Urazova S., Omarbekov A., Turebayev D., Adabayev K., Kozhakhmetov S., Rustemova K., Telmanova Z., Kudaibergenova I., Igissinov N. Epidemiology of Lung Cancer in Kazakhstan: Trends and Geographic Distribution // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2023. – Vol. 24(5). – P. 1521-1532. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.5.1521>
5. Akhmedullin R., Aymyshev T., Zhakhina G., Yerdessov S., Beyembetova A., Ablayeva A., Biniyazova A., Seyil T., Abdukhakimova D., Segizbayeva A., Semenova Y., Gaipov A. In-depth analysis and trends of cancer mortality in Kazakhstan: a jointpoint analysis of nationwide healthcare data 2014-2022 // *BMC Cancer.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 1340. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13128-2>
6. Panina A., Kaidarova D., Zholdybay Z., Ainakulova A., Amankulov J., Toleshbayev D., Zhakenova Z., Khozhayev A. Lung Cancer Screening With Low-dose Chest Computed Tomography: Experience From Radon-contaminated Regions in Kazakhstan // *J Prev Med Public Health.* – 2022. – Vol. 55(3). – P. 273-279. <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.600>
7. Rakhimbekova F., Kaidarova D.R., Orazgalieva M., Ryspambetov Z., Buzdin A., Anapiyayev B. Cancer Incidence Relation to Heavy Metals in Soils of Kyzylorda Region of Kazakhstan // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2024. – Vol. 25(6). – P. 1987-1995. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.6.1987>
8. Kassymbekova F., Glushkova N., Dunenova G., Kaidarova D., Kissimova-Skarbek K., Wengler A., Zhetpisbayeva I., Shatkovskaya O., Andreyeva O., Davletov K., Auyezova A., Rommel A. Burden of major cancer types in Almaty, Kazakhstan // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 20536. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71449-5>
9. de Crevoisier R., Lafond C., Mervoyer A., Hulot C., Jaksic N., Bessières I., Delpon G. Image-guided radiotherapy // *Cancer Radiother.* – 2022. – Vol. 26(1-2). – P. 34-49. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.002>
10. Dennis K., Linden K., Gaudet M. A shift from simple to sophisticated: using intensity-modulated radiation therapy in conventional nonstereotactic palliative radiotherapy // *Curr Opin Support Palliat Care.* – 2023. – Vol. 17(1). – P. 70-76. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000639>

11. Duma M.N., Heinrich C., Schönknecht C., Chizzali B., Mayinger M., Devecka M., Kampfer S., Combs S.E. Helical Tomotherapy for locally advanced or recurrent breast cancer // *Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 12(1). – P. 31. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0736-1>
12. Palumbo I., Marcantonini M., Scialpi M., Bini V., Di Benedetto M., Nucciarelli S., Fulcheri C., Perrucci E., Aristei C. Heart and Coronary Artery Dose Sparing in Left-sided Breast Cancer: 3D-Conformal Radiotherapy vs. Helical Tomotherapy // *In Vivo.* – 2023. – Vol. 37(6). – P. 2760-2767. <https://doi.org/10.21873/invivo.13387>
13. O'Neill C., Donnelly D.W., Harbinson M., Kearney T., Fox C.R., Walls G., Gavin A. Survival of cancer patients with pre-existing heart disease // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 847. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09944-z>
14. Hernandez D., Cheng C.Y., Hernandez-Villafuerte K., Schlander M. Survival and comorbidities in lung cancer patients: Evidence from administrative claims data in Germany // *Oncol. Res.* – 2023. – Vol. 30(4). – P. 173-185. <https://doi.org/10.32604/or.2022.027262>
15. Batra A., Sheka D., Kong S., Cheung W.Y. Impact of pre-existing cardiovascular disease on treatment patterns and survival outcomes in patients with lung cancer // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20(1). – P. 1004. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07487-9>
16. Lin B., Gao F., Yang Y., Wu D., Zhang Y., Feng G., Dai T., Du X. FLASH Radiotherapy: History and Future // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 644400. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.644400>
17. Hatano K., Tohyama N., Kodama T., Okabe N., Sakai M., Konoeda K. Current status of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: History, clinical results and future directions // *Int J Urol.* – 2019. – Vol. 26(8). – P. 775-784. <https://doi.org/10.1111/iju.14011>
18. Zwicker F., Klepper R., Hauswald H., Hoefel S., Raether L., Huber P.E., Debus J., Schempp M. Helical Tomotherapy of Lymph Node-negative Early-stage Breast Cancer After Breast-conserving Surgery: Long-term Results // *Anticancer Res.* – 2023. – Vol. 43(5). – P. 2041-2053. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.16365>
19. Takaoka T., Shibamoto Y., Murai T., Kobayashi M., Sugie C., Manabe Y., Kondo T., Okazaki D., Yamada Y., Torii A. Helical tomotherapy for chemo-refractory multiple liver metastases // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8(18). – P. 7594-7602. <https://doi.org/10.1002/cam4.2651>
20. Sun M., Wang L.L., Wang S.Q., Lin X., Zhou W. Dosimetry comparison with helical tomotherapy, volumetric modulated arc therapy, and intensity-modulated radiotherapy for grade II gliomas: A single-institution case series // *Open Life Sci.* – 2023. – Vol. 18(1). – P. 20220550. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0550>
21. Turcas A., Kelly S.M., Clementel E., Cernea D. Tomotherapy for cranio-spinal irradiation // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 38. – P. 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.11.003>
22. Nien H.H., Hsieh C.H., Shueng P.W., Tien H.J. Total Skin Treatment with Helical Arc Radiotherapy // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24(5). – P. 4492. <https://doi.org/10.3390/ijms24054492>
23. Gallio E., Sardo A., Badellino S., Mantovani C., Levis M., Fiandra C., Guarnieri A., Arcadipane F., Richetto V., Ricardi U., Giglioli F.R. Helical tomotherapy and two types of volumetric modulated arc therapy: dosimetric and clinical comparison for several cancer sites // *Radiol Phys Technol.* – 2023. – Vol. 16(2). – P. 272-283. <https://doi.org/10.1007/s12194-023-00716-3>
24. Ferris W.S., Kissick M.W., Bayouth J.E., Culberson W.S., Smilowitz J.B. Evaluation of radixact motion synchrony for 3D respiratory motion: Modeling accuracy and dosimetric fidelity // *J Appl Clin Med Phys.* – 2020. – Vol. 21(9). – P. 96-106. <https://doi.org/10.1002/acm2.12978>
25. Bertholet J., Vinogradskiy Y., Hu Y., Carlson D.J. Advances in Image-Guided Adaptive Radiation Therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 110(3). – P. 625-628. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.02.047>
26. Shaikat F., Ahmed Y., Tahseen R., Mahmood T. Clinical Outcomes of Definitive Radiotherapy Delivered by Helical Tomotherapy // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2025. – Vol. 35(1). – P. 66-70. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2025.01.66>
27. Mayo Z.S., Illori E.O., Matia B., Smile T.D., Fleming C.W., Reddy C.A., Scharpf J., Lamarre E.D., Prendes B.L., Ku J., Burkey B.B., Joshi N.P., Woody N.M., Koyfman S.A., Campbell S.R. Limited Toxicity of Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer // *Anticancer Res.* – 2022. – Vol. 42(4). – P. 1845-1849. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15660>
28. Zhang Q., Fan S., Xu X., Du S., Zhu G., Jiang C., Xia S.A., Li Q., Wang Q., Qian D., Zhang M., Xiao H., Chen G., Zeng Z., He J. Efficacy and Toxicity of Moderately Hypofractionated Radiation Therapy with Helical Tomotherapy Versus Conventional Radiation Therapy in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemotherapy: A Multicenter, Randomized Phase 3 Trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2024. – Vol. 120(2). – P. 422-431. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.03.030>
29. Cui D., Du L., Yu W., Cai B., Meng L., Yang J., Luo Y., Chen J., Ma L. Moderate hypofractionated helical tomotherapy for older patients with localized prostate cancer: long-term outcomes of a phase I-II trial // *Radiol Oncol.* – 2022. – Vol. 56(2). – P. 216-227. <https://doi.org/10.2478/raon-2022-0011>
30. Cozzi S., Ruggieri M.P., Ali E., Ghersi S.F., Vigo F., Augugliaro M., Giaccherini L., Iori F., Najafi M., Bardoscia L., Botti A., Trojani V., Ciammella P., Iotti C. Moderately Hypofractionated Helical Tomotherapy for Prostate Cancer: Ten-year Experience of a Mono-institutional Series of 415 Patients // *In Vivo.* – 2023. – Vol. 37(2). – P. 777-785. <https://doi.org/10.21873/invivo.13141>
31. Lee J., Kim E., Kim N., Suh C.O., Chung Y., Yoon H.I. Pulmonary toxicity of craniospinal irradiation using helical tomotherapy // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 3221. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07224-1>
32. Ratosa I., Ivanetic Pantar M. Cardiotoxicity of mediastinal radiotherapy // *Rep Pract Oncol Radiother.* – 2019. – Vol. 24(6). – P. 629-643. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.09.002>
33. Alshabanah M.O., Hegazy M.W., Moftah B., Shehadeh M. Helical Tomotherapy versus Conventional Technique for Post Mastectomy Left Sided Breast Cancer; Dosimetric Study // *Rev Recent Clin Trials.* – 2017. – Vol. 12(2). – P. 143-146. <https://doi.org/10.2174/1574887112666170201125913>
34. Lopez-Mattei J.C., Yang E.H., Ferencik M., Baldassarre L.A., Dent S., Budoff M.J. Cardiac Computed Tomography in Cardio-Oncology: JACC: CardioOncology Primer // *JACC CardioOncol.* – 2021. – Vol. 3(5). – P. 635-649. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.09.010>

АНДАТПА

ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫРЛАРЫНЫҢ ҚАТАРЛАС ПАТОЛОГИЯСЫ БАР ЕРЛЕРДЕ ӨКПЕ ОБЫРЫН ЕМДЕУДЕГІ ТОМОТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІ («UMIT» ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ТОМОТЕРАПИЯЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ)

Д.К. Берикбол¹, А.М. Ганина², Е.М. Шаяхметов¹, А.Д. Бримова¹, Д.Н. Идрисова¹

¹«UMIT» Халықаралық онкологиялық томотерапия орталығы, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі (NSCLC) көбінесе ер адамдарда миокард патологиясымен қатар диагноз қойылады. НМРЛ емдеу әдістерінің бірі сәулелік терапия болып табылады, алайда Қазақстанда кардиопатологиясы бар онкопациенттерде томотерапияның тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша зерттеулер іс жүзінде жүргізілген жайттар жоқ.

Зерттеудің мақсаты: Халықаралық онкологиялық Томотерапия «Umit» орталығында (Астана, Қазақстан) NSCLC және ілеспе кардиопатологиясы бар пациенттерде моно-томотерапияны қолданудың клиникалық нәтижелерін бағалау болып табылады.

Әдістері: Зерттеуге «UMIT» орталығында 2020-2024 жылдары спиральды моно-Томотерапия курсынан өткен NSCLC бар 201 ер адам кіреді. Пациенттер 1-топқа бөлінеді-кардиопатологиясыз (N=139) және 2 – топ-ауыр ілеспе кардиопатологиямен (N=62). Күрстың орташа ұзақтығы - 32 күн, процедураның орташа ұзақтығы – 15 минут, күніне бір рет, аптасына 5 күн. Емдеу тиімділігі ПЭТ-КТ және КТ деректері бойынша курс аяқталғаннан кейін 8-12 аптадан кейін бағаланды.

Нәтижелері: Толық регрессия 1-топтағы пациенттерде, аурудың өрісуі 2-топтағы пациенттерде жиі байқалды. Көбінесе жасау 1-топта, онкологиялық процестің тұрақтануы 2-топта жиі кездеседі. 2-топта оң динамикасы бар пациенттердің үлесі 49% – 8 құрады, процестің анықталған тұрақтануын ескере отырып-84% -. құрады. 1-топта жыл сайынғы жалты өмір

сүру деңгейі ІІІ және ІV кезеңдерде 84% және 74% құрады, сәйкесінше прогрессиясыз орташа ұзақтығы – 10,3 ай, ІІІ кезеңдегі екі жылдық өмір сүру деңгейі – 65%. 2-топта жыл сайынғы жалты өмір сүру деңгейі ІІІ және ІV кезеңдерде 76% және 63% құрады, сәйкесінше прогресс 8,1 прогрессиясыз орташа ұзақтығы, ІІІ кезеңдегі екі жылдық өмір сүру деңгейі 54%. 2-топта имплантацияланған құрылғы функциясының бұзылу жағдайлары тіркелмеген, коронарлық артерияны айналып өтуі бар екі пациентте уақытша ауруханаға жатқызуды қажет ететін жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсациясы болған.

Қорытынды: Томотерапия ауыр қатар жүретін кардиопатологияда NSCLC емдеуде жоғары клиникалық тиімділікті көрсетеді, дегенмен жалпы өмір сүру және емдеу тиімділігі кардиопатологиясы жоқ науқастарға қарағанда төмен көрсеткіштер байқалды. Біздің тәжірибеміз жекелендірілген тәсіл, қатаң дозиметриялық бақылау және пәнаралық бақылау принциптерін сақтай отырып, мұндай пациенттерде салыстырмалы түрде қауіпсіз емдеу мүмкіндігі бар екенін растайды.

Түйінді сөздер: өкпе рагы, томотерапия, кардиопатология, кардиостимулятор, гипофракция, жоғары дәлдіктегі сәулелік терапия.

ABSTRACT

EFFICIENCY OF TOMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER IN MALES WITH CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY (EXPERIENCE OF THE “UMIT” INTERNATIONAL ONCOLOGY CENTER OF TOMOTHERAPY)

D.K. Berikbol¹, A.M. Ganina², Y.M. Shayakhmetov¹, A.D. Brimova¹, D.N. Idrissova¹

¹“UMIT” International Oncology Center for Tomotherapy, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²National Scientific Medical Center, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is frequently diagnosed in men with associated myocardial pathologies. Radiation therapy is one of the treatment methods for NSCLC; however, in Kazakhstan, there are virtually no studies on the efficacy and safety of tomotherapy in cancer patients with cardiac pathologies.

The study aimed to evaluate the clinical results of mono-tomotherapy in patients with NSCLC and concomitant cardiac pathologies at the International Oncology Center for Tomotherapy “UMIT” (Astana, Kazakhstan).

Methods: The study included 201 men with NSCLC who underwent spiral mono-tomotherapy at UMIT between 2020 and 2024. Patients were divided into Group 1 – patients without cardiac pathologies (n=139) and Group 2 – patients with severe associated cardiac pathologies (n=62). The average course duration was 32 days, the average treatment duration was 15 minutes, OD, 5 days a week. Treatment efficacy was assessed 8-12 weeks after completion of the course using PET-CT and CT data.

Results: Complete regression was more common in patients in Group 1, while disease progression was more common in patients in Group 2. Partial responses were more common in Group 1, and stabilization of the oncological process was more common in Group 2. In Group 2, the proportion of patients with positive dynamics was 49%, and taking into account the identified stabilization of the process, the proportion was 84%. In Group 1, the one-year overall survival rate was 84%, and 74% for stages III and IV, respectively, with a median progression-free period of 10.3 months. The two-year survival rate for stage III disease was 65%. In Group 2, the one-year overall survival rate was 76% and 63% for stages III and IV, respectively, with a median progression-free survival of 8.1 months and a two-year survival rate of 54% for stage III. No cases of device malfunction were observed in Group 2. Two patients undergoing coronary artery bypass grafting experienced decompensated heart failure requiring temporary hospitalization.

Conclusion: Tomotherapy demonstrates high clinical efficacy in the treatment of NSCLC with severe comorbid cardiac disease, although overall survival and treatment efficacy were lower than in patients without cardiac disease. Our experience confirms the possibility of relatively safe treatment in such patients when a personalized approach, strict dosimetric control, and multidisciplinary monitoring are followed.

Keywords: lung cancer, tomotherapy, cardiopathology, pacemaker, hypofractionation, high-precision radiation therapy.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование было проведено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН AP19680098).

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн – Берикбол Д.К., Ганина А.М., Шаяхметов Е.М.; исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования – все авторы; создание научной статьи – Берикбол Д.К., Ганина А.М., Шаяхметов Е.М., Идрисова Д.Н.

Благодарности: Авторы благодарят к.б.н. О.Н. Лукина (АО «Национальный научный медицинский центр») за помощь в научной экспертизе и подготовке статьи.

Сведения об авторах:

Берикбол Д.К. – врач радиационный онколог, заведующий отделением радиационной онкологии международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77011506606, e-mail: Bericbol@mail.ru, ORCID: 0009-0003-4629-6900;

Ганина А.М. (корреспондирующий автор) – руководитель отдела клеточных технологий и трансплантаций АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77024346421, e-mail: anastassiya_smelova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2047-1497;

Шаяхметов Е.М. – директор международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77017996771, e-mail: erzhan_1965@mail.ru, ORCID: 0009-0005-9124-3650;

Бримова А.Д. – врач онколог-маммолог международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77764591877, e-mail: aigul_omit@mail.ru, ORCID: 0009-0001-8643-3928;

Идрисова Д.Н. – врач рентгенолог международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77022772125, e-mail: Didrissova888@gmail.com, ORCID: 0009-0006-3122-0876.

Адрес для корреспонденции: Ганина А.М., пр-т Абылай хана 42, Астана 010000, Республика Казахстан.