

О.Ю. Аникеева, Е.А. Самойлова, П.В. Филатов, О.А. Пашковская

Методика высокодозной гипофракционной стереотаксической лучевой терапии для злокачественных опухолей легкого

ФГБУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздравсоцразвития
России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
crpsc@nncip.ru

УДК 616.24-006:615.849
ВАК 14.01.12

Поступила в редакцию
20 июля 2012 г.

© О.Ю. Аникеева,
Е.А. Самойлова,
П.В. Филатов,
О.А. Пашковская, 2012

Рассмотрена технология высокодозной стереотаксической лучевой терапии у больных злокачественными опухолями легкого при использовании системы активного контроля дыхания методикой VMAT. Были пролечены 26 больных с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого» и единичными метастазами в легкое. Проведение лучевой терапии осуществлялось на стереотаксическом линейном ускорителе. Показано, что высокодозная гипофракционная стереотаксическая лучевая терапия является безопасным методом для лечения начальных опухолей легкого и единичных метастазов в легкое, позволяет эффективно осуществлять локальный контроль над опухолью и быть альтернативой хирургическому лечению у неоперабельных больных. Ключевые слова: стереотаксическая конформная лучевая терапия; гипофракционирование; радиотоксичность; радиохирургия.

В результате повышения объективной специфичности и качества диагностического изображения, а также в процедурах специального лучевого лечения в последние годы произошел значительный прогресс в методиках стереотаксического конформного лучевого лечения опухолей легкого.

Хирургическое лечение начальных стадий заболевания по-прежнему является приоритетом, но для пациентов крайне преклонного возраста, со сниженной легочной функцией и множеством сопутствующих заболеваний такие операции могут быть связаны с высоким риском послеоперационных осложнений [1–4].

При стандартных методиках облучения локальный контроль над опухолью и выживаемость остаются неудовлетворительные (пятилетняя выживаемость составляет 21% для I стадии болезни) [1, 3, 5]. Локальный контроль – это важный показатель выживаемости, поэтому, повышая точность облучения, ее воспроизводимость и качественный отбор пациентов, мы ожидаем высокую эффективность лечения и увеличение средней продолжительности жизни. Это может быть достигнуто эскалацией дозы [6, 7], совместным использованием химиотерапии [1], нестандартного увеличения разовой очаговой дозы, применением гипофракционирования [8, 9], а также высокодозного гипофракционирования [5]. Использо-

вание высокодозного гипофракционирования всегда ограничено радиотоксичностью здоровых тканей. Риск развития острого лучевого повреждения легкого и средостения на фоне лучевой терапии напрямую зависит от дозы облучения, объема первичной мишени и нормальной ткани, подвергшейся облучению, экскурсии легкого [3, 8–12].

Возможные преимущества гипофракционирования состоят в более коротком общем времени лечения, которое минимизирует ускоренную репопуляцию опухолевых клеток, возможную эскалацию дозы при большей биологически эффективной дозе (biological effective dose, BED) и удобстве для пациента. Данная методика уменьшает общее количество фракций, хотя индивидуальный сеанс облучения в этом случае длиннее [5, 6, 12].

Гипофракционная лучевая терапия предназначена для лечения опухолей малого диаметра, когда лечится только ограниченный объем пораженного органа. Объем здорового легкого, находящийся в области высокой дозы, значительно уменьшается за счет более точной визуализации, возможности совмещения мишени и за счет других методов, которые минимизируют сдвиг опухоли и движения пациента. Сдвиг опухоли может быть уменьшен посредством стереотаксической рамки с брюшной компрессией [11], доб-

ровольной задержкой дыхания или активного контроля дыхания (Active Breathing Coordinator, ABC) [9, 11, 12].

На сегодняшний день имеется ряд работ, показывающих, что эффект движения подвижной мишени (опухоли) может быть уменьшен, если лечение проводится на части дыхательного цикла [12], известна траектория движения опухоли, или опухоль визуализируется с помощью КТ, связанной с контролем дыхания (4DCT), когда максимальная доза доставляется в изоцентр опухоли. Визуализация, включающая cone beam CT, вместо КТ выполняемое перед каждой фракцией [4, 6], и трехмерное контролирование над опухолью (IGRT) улучшают точность лечения, увеличивают воспроизводимость укладки пациента и позволяют верифицировать анатомическое положение опухоли.

Данное исследование демонстрирует результаты стереотаксического конформного лучевого лечения с применением гипофракционного облучения с использованием системы ABC у больных начальными стадиями рака легкого и единичными метастазами в легкое [13]. Был проведен обзор литературы по гипофракционной лучевой терапии для опухолей легкого, для того чтобы сравнить результаты используемых методов, их обоснование и эффективность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные представлены 26 пациентами (21 мужчина и 5 женщин), в возрасте 54–77 лет (медиана возраста – 62,7 лет), которым проведена высокодозная гипофракционная стереотаксическая конформная дистанционная лучевая терапия по поводу первичного неоперабельного НМРЛ (19) и единичных метастазов легкого (7), получивших лечение в отделении радиотерапии ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина в период с октября 2010 по май 2012 г.

Все пациенты нуждались в радикальной лучевой терапии по поводу неоперабельных злокачественных первичных и вторичных опухолей легкого, имеющих тяжелую конкурирующую кардиохирургическую и ангионеврологическую патологию. В 4 случаях пациенты с единичными метастатическими изменениями в легком имели в анамнезе операции (в объеме атипичической резекции или лобэктомии) по поводу мтс в противоположном легком и отказались от повторного хирургического вмешательства. Большинство пациентов (64%) страдали ишемической болезнью сердца, из них 28% имели вмешательство на сердце в объеме аортокоронарного шунтирования или стентирования венечных артерий (72%). Четверым из этой группы было проведено стентирование более трех раз. Тяжелые приобретенные пороки сердца, состоящие после хирургического лечения в объеме протезирования клапанов сердца имели 30% (8) пациентов, 46% (11) всех больных имели различной степени выраженности нарушения ритма сердца, степень выраженности сердечной недостаточности у троих пациентов – III ст.

Характеристика пациентов (n = 26)

Мужчины, n (%)	21 (74)
Женщины, n (%)	5 (26)
Общесоматический статус ECOG WHO, %	
1	5
2	37
3	58
Курение, n (%)	
в анамнезе	17 (63)
постоянно	5 (22)
никогда не курили	4 (15)
Коморбидность, %	98
Характеристика опухоли НМКРЛ, n (%)	
Стадия заболевания НМКРЛ, n (%)	
T1	4 (21)
T2	12 (73)
T3	3 (6)
Морфологические варианты НМКРЛ, n (%)	
плоскоклеточный рак	21 (84)
аденокарцинома	5 (16)
Поражение лимфатических узлов, n (%)	
N0	23 (89)
N1	3 (11)
Метастатические поражения, n (%)	
Рак толстого кишечника, n (%)	2 (28,5)
Рак молочной железы, n (%)	3 (42,8)
Рак легкого, n (%)	2 (28,5)

В трех случаях у пациентов в анамнезе были перенесенные ишемические инсульты с различной степенью выраженности неврологического статуса. Этим пациентам планировалась радикальная схема лучевой терапии, без хирургического вмешательства и химиотерапии.

Для исследования был разработан протокол обследования и лечения. Критерии включения в исследование – возраст старше 18 лет, индекс Карновского не ниже 60%, наличие гистологически верифицированного патологического субстрата (первичный рак легкого или метастатический), отсутствие клинически значимой дыхательной недостаточности, с объемом легкого не ниже 1,5 л, без признаков распада опухоли, диапазон объема мишени до 25 см³, максимальный диаметр до 5 см, количество с учетом общего объема – 25 см³, нормальный ментальный статус, отсутствие данных о проводимой ранее лучевой терапии на область предполагаемой высокодозной гипофракционной лучевой терапии, опухоль должна считаться неоперабельной либо по рентгенографическим критериям, таким как прямая инвазия в средостение, в крупные сосуды или трахею, либо вследствие неблагоприятного риска для пациента с учетом конкурирующей сопутствующей патологии, отказа пациента от проведения операции. Выключение из исследования – прогрессирование заболевания, угроза кровотечения, выраженные лучевые реакции (гипертермия, снижение показателей ростков крови ниже II степени агранулоци-

тоза), отсутствие воспроизводимости укладки, с учетом недостаточной толерантности к методике ABC стандартные противопоказания к проведению лучевой терапии.

Показатели общей выживаемости и безрецидивной выживаемости рассчитывали как срок от даты окончания лечения до даты возникновения клинического события (смерть, рецидив) или даты последнего наблюдения. После радиохирургии пациенты находились под клиническим и рентгенографическим наблюдением. Критерием локальной эффективности лечения является динамика облучаемого объема, т.е. изменение произведения двух перпендикулярных диаметров в наибольшем измерении очага. Для оценки критериев реакции на облучение были использованы критерии Макдональда. Рентгенографический контроль производился по КТ-сканам на 3-м месяце по следующим критериям: полная регрессия опухоли – опухоль не видима ни в одном измерении, частичная регрессия – уменьшение облучаемых объемов более чем на 50% в общем объеме опухоли, стабильное заболевание (минимальная регрессия) – уменьшение облучаемого очага менее 50% объема или более чем на 25%, прогрессирующее заболевание – увеличение облучаемого объема больше чем на 25%; стабилизация болезни – изменение облучаемого объема в пределах $\pm 25\%$.

Показатель динамики облучаемого объема оценивался после выполнения контрольной МСКТ контрастированием через каждые 3, 6 и 12 мес. или в случае ухудшения по показаниям, в течение всего периода наблюдения. Средняя медиана наблюдения составила 12 мес. Локальная прогрессия была определена как прогрессия заболевания в пределах облученных объемов. Регионарная прогрессия была определена как прогрессия в зоне лимфоколлекторов или в других анатомических структурах легких вне зон облучения.

Дозы толерантности для органов в зоне риска были установлены для схемы РОД = 2 Гр за фракцию и могут быть не полностью надежны для других нестандартных схем, если не принимать во внимание общее время лечения [13]. Пока имеются только надежные данные по толерантности для спинного мозга [4, 13], пределы для других торакальных органов не так ясны. При конвенциональной фракционной лучевой терапии риск пневмонита коррелирует с V20 (доля в процентах от общего объема легкого, получающая дозу, превышающую 20 Грей), V13, MLD (средняя доза по легкому) и Veff (эффективный объем легких) [12]. Самый лучший параметр, предсказывающий развитие пневмонита на основе дозы за фракцию, не известен, хотя V20 может быть наиболее точным. Клиническая токсичность [14] оценивалась согласно предложенной классификации общих критериев токсичности (RTOG, 2006, ver 3.0).

Критерии острых лучевых повреждений легких [10]: 1 – слабые симптомы сухого кашля или одышки при нагрузке; 2 – постоянный кашель, требующий наркотических противокашлевых средств, одышка при минимальной нагрузке,

но не в покое; 3 – сильный кашель, не купируемый наркотическими противокашлевыми средствами, одышка в покое, рентгенологическое выявление острого пневмонита, периодическое назначение кислородотерапии и стероидов; 4 – выраженная дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия или вспомогательная искусственная вентиляция легких; 5 – смерть.

Проведение стереотаксической высокодозной конформной гипофракционной лучевой терапии (SBRT) осуществлялось на стереотаксическом комплексе, на базе линейного ускорителя Elekta Axesse. Протокол предлучевой подготовки включал в себя МСКТ топометрическое исследование, которое проводилось на 16-срезовом МСКТ сканере Toshiba LB, в аксиальной плоскости с толщиной среза не более 2 мм, T1 взвешенное изображение с контрастным усилением (омнискан), угол наклона гентри 0°. Сканирование проводилось от уровня перстневидного хряща до 2-го поясничного позвонка. В работе использовались различные устройства для фиксации пациентов, как правило, T-образными перекладинами.

На этапе предлучевой подготовки были выполнены МСКТ в двух сериях на свободном дыхании и серия исследований при помощи системы ABC. Оконтуривание и совмещение изображений осуществлялись на станции оконтуривания Focal Pro, расчет лечебного плана на планирующей системе Ergo++. GTV были очерчены согласно данным визуализации и предложенных атласов RTOG. Лимфоузлы с наименьшим диаметром более 1 см рассматривались как патогенные и поэтому включались в GTV. В этой группе использовались стандартные рекомендованные отступы для CTV – 1,0 см вверх и вниз и 1,0 см в аксиальной плоскости отступы. PTV соответственно составили в верхней и средней доле – 0,5 см superior/inferior, в нижней доле – 0,7 см superior/inferior, anterior/posterior – 0,5 см. Left/right – 0,5 см для всех долей. Эти отступы были рассчитаны в результате совмещения двух серий изображений МСКТ на свободном дыхании и при МСКТ при использовании ABC устройства. Было определено среднее значение подвижности легкого на фоне ABC.

Для облучения использовалась инновационная методика Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) – ротационное объемно-модулированное облучение. Система контроля по изображению (IGRT) позволяла контролировать точность установки и воспроизведения укладки. Средняя суммарная очаговая доза (СОД) составила 48–54 Гр, количество фракций зависело от режима фракционирования, разовая очаговая доза за фракцию (РОД) была в диапазоне от 15–20 Гр, с покрытием 95% изодозой объема GTV. Такое колебание разовой очаговой дозы было связано в первую очередь с объемом опухолевого субстрата, а также близости органов риска.

В охвате PTV стремились к максимально идентичным и сопоставимым планам, насколько это было возможно. Но это наиболее трудная задача с учетом под-

вижности органа и его структурной неоднородности. Нагрузка на критические органы (средостение, спинной мозг, пищевод, противоположное легкое, печень) была сделана с учетом толерантности здоровых тканей. Сеансы лучевой терапии проводились, как правило, через день, в отдельных случаях при имеющихся признаках токсичности лучевой терапии – через 3–5 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка локального ответа после лучевого лечения была проведена в 22 наблюдениях, после исключения больных, у которых отсутствовали данные контрольных МСКТ, и результаты их лечения оценивались только по данным рентгенографии легких и общей выживаемости. Показатели общей регрессии (полной, частичной, минимальной и стабилизации процесса) первичного очага, по данным МСКТ легких, составили 82%.

Параметры лучевой терапии	
Локализации опухоли	
периферийные, n (%)	24 (90)
центральные, n (%)	2 (10)
Размер опухоли, мм	33±9
Объем опухоли, см ³	14,2 (4,27–74)
Технология облучения, n (%)	
ротационное объемно-модулированное облучение (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)	22 (84)
модулированная по интенсивности лучевая терапия (Intensive Modulated Radiotherapy, IMRT)	4 (16)
Схема облучения BED: средняя доза облучения, n (%)	
48 Гр/3 Фр (105,6 Гр)	3 (12)
54 Гр/3 Фр (151,2 Гр)	21 (80)
60 Гр/4 Фр (150,0 Гр)	2 (8)

Общая безрецидивная выживаемость при среднем сроке наблюдения 11,7 мес. (3–18 мес.) составила 68% (8,16 мес.), для метастатических опухолей легкого локальный контроль получен в 92%. Общую выживаемость не оценивали, поскольку наблюдение за данной группой пациентов продолжается. МСКТ контроль начальных форм НМКРЛ показал полное излечение у двоих пациентов, частичное – для 13, стабильное – для двоих пациентов, прогрессирование – для двоих пациентов.

Умерли к концу наблюдения трое пациентов, двое от прогрессирования заболевания (один – регионарный рецидив, один – множественные очаги в печени, обнаруженные по данным МСКТ брюшной полости через 8 мес. после облучения). Один пациент – от повторного инфаркта миокарда через 6 мес. после облучения. В группе метастатических поражений за время наблюдения скончался от прогрессирования один пациент на фоне генерализации процесса колоректального рака, остальным потребовалось продолжение системной полихимиотерапии по поводу основного злокачественного заболевания. В одном случае пациентка с распространенным злока-

чественным заболеванием молочной железы при стабилизации метастатического процесса в легком после проведенного лечения поступила на повторный курс радиохирургии по поводу мтс очагов в головной мозг.

Осложнений, связанных с облучением, по шкале RTOG III–V стадии, не было. Не было случаев лейкопении, лучевого эзофагита, медиастинита или клинически видимого острого лучевого пневмонита. Поздние лучевые осложнения II–III ст., согласно шкале LENT SOMA (1995), были выявлены у двоих пациентов (7,6%).

Клинический пример. Пациентка М., 70 лет, поступившая с метастазирующей опухолью правой молочной железы, была включена в исследование с метастазом в верхнюю долю правого легкого (рисунок, а). Ранее была оперирована по поводу метастаза в объеме верхней лобэктомии слева. Сопутствующая патология: подострая рецидивирующая тромбоземболия легочной артерии. Состояние после имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену. Постфлебитический синдром, ХВН III ст. Артериальная гипертония III ст., риск 4. Склероз аортального клапана. ХСН I ст., II ФК (NYHA). От дальнейшего хирургического лечения пациентка отказалась.

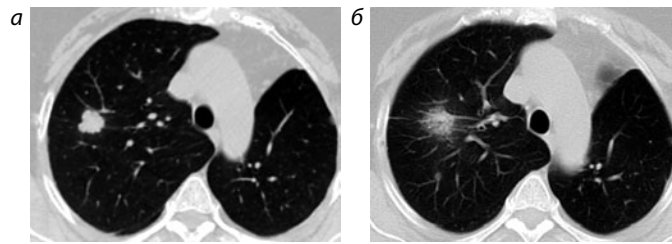
По данным МСКТ с контрастированием, в верхней доле определялись два очага сливного характера общим объемом 5,5 см³, что позволило провести радиохирургический сеанс стереотаксического лучевого лечения в режиме гипофракционирования (радиохирургия) с предписанием на 90% изодозу СОД, равную 20 Гр, однократно, с использованием системы АВС, коррекция точности положения мишени при помощи роботизированного стола HexaPod. При динамическом наблюдении отмечается частичная регрессия заболевания. Время наблюдения 14 мес. Данных за прогрессирование основного заболевания или локальный рецидив нет. Поздние лучевые изменения соответствуют II ст. общих критериев токсичности (RTOG, 2006, ver. 3.0) (рисунок, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и осложнения высокодозной гипофракционной лучевой терапии НМКРЛ определяются многими факторами, включая размер опухоли, локализацию опухолевых очагов, объем предшествующих лечений, анамнез поражения легкого (первичный или вторичный процесс) и гистологическую природу опухоли, а также режим дозирования и фракционирования ионизирующего облучения. Публикации по гипофракционной лучевой терапии, часто называемой радиохирургией, или SBRT, для пациентов с локальным НМКРЛ, как в случае любого другого нового достижения, представляют множество используемых техник [2, 5, 8].

По данным последнего RTOG 0618 (2010) и RTOG 0813 (2011), было достигнуто создание общего протокола исследования, определены максимально переносимые

Метастаз в легком у пациентки М.: а – до лечения; б – 6 мес. после облучения, частичный регресс опухоли.



дозы облучения у больных с впервые выявленной опухолью НМКРЛ и при метастатическом поражении ткани легкого [9, 13]. Были рассмотрены варианты радиологических доз, при которых образования объемом менее 2 см получали 18 Гр, 2–3 см – 16 Гр, 3–4 см – 12–14 Гр. Использование доз проводилось таким образом, чтобы спустя 3–6 мес. радиотоксичность ткани легкого не превышала III–IV ст. не более чем на 20% от общего потока пациентов.

Наш обзор литературы показал направление будущих исследований – это, в частности, проведение SBRT с использованием VMAT-методики облучения. Целью обзора было определить общую методологию и попытаться проанализировать результат применения некоторых технических параметров и в дальнейшем использовать их в собственном исследовании. Надо отметить, что, несмотря на высокие дозы облучения, время облучения, саму процедуру и ранний послеоперационный период, пациенты переносили облучение удовлетворительно, практически в 70% случаев без лекарственного сопровождения или требовали короткого курса стероидотерапии в течение двух недель после проведенного облучения [13]. Развитие так называемых фиксирующих приспособлений (Т-образный фиксатор, брюшной пресс, система ABC) и современная система рентгеновской визуализации непосредственно в пучке облучения (IGRT) позволили значительно увеличить стереотаксис облучения, а следовательно, увеличить СОД.

J. Brock и др. [7] в 2008 г. начали проспективное исследование, оценив 880 случаев начальных форм НМКРЛ с двухлетним наблюдением за пациентами и получили средний показатель общей выживаемости 65% (47–90%), свободную двухлетнюю безрецидивную выживаемость 89% (84–95%), при этом токсичность с проявлениями симптомного плевмонита больше II ст. не превысила 6,5%.

В настоящем исследовании мы получили общую выживаемость 68%, при метастатическом процессе безрецидивная выживаемость 92%. Наблюдение за этими пациентами продолжается. Это доказывает, что данная методика имеет эффективный локальный контроль над опухолью с минимальной токсичностью, тем самым демонстрируя результаты, сопоставимые с хирургическим вмешательством. Уровень локальной прогрессии составил, по мнению авто-

ров, не более 6–10%, причем риск локальных рецидивов возникал в той группе, где разовая очаговая доза не превышала 10 Гр за фракцию. Тем не менее объем образования более 12 см³ увеличивает риски токсичности.

В грудной клетке чувствительными структурами являясь рядом лежащее легкое, пищевод, спинной мозг и сердце. Низкая лучевая толерантность этих структур ограничивает общую дозу облучения. Рекомендуется для легочной SBRT использовать 7–10 непротиволежащих некопланарных пучков. Увеличение числа пучков увеличивает объем облученных органов в зоне риска при низкой дозе, но уменьшает дозу облучения, уменьшается и риск горячих пятен на грудной клетке и коже. Использование меньшего числа оптимизированных пучков или арочной терапии (VMAT) должно давать эквивалентное покрытие мишени, но с более коротким временем облучения и большим удобством для пациента. Дозиметрия, проводимая при сравнении использования статических полей IMRT и VMAT методик облучения, демонстрирует преимущество VMAT технологии для малого размера опухоли легкого.

В настоящее время существует мало данных по поздней токсичности для сердца и перикарда [1, 10, 15]. Нет консенсуса по оконтуриванию сердца при планировании ЛТ, но последние публикации по раку легкого предлагают, чтобы краниальное продолжение контуров включало в себя воронку правого желудочка и верхушку обоих предсердий, по возможности исключая при этом большие сосуды. Самое серьезное ограничение к широкому использованию облучения конвенциональной лучевой терапии при лечении рака легкого в настоящее время – это ее низкая общая эффективность, по сравнению с резекцией.

В обзоре по лучевой терапии J. Brock [7] сообщает, что коэффициент рецидива заболевания выше 30% для T1 и 70% для T2. Эти данные должны сравниваться с коэффициентом локального рецидива при лобэктомии – 2% после 1-го года для T1. Это происходит вследствие различий в чувствительности к облучению между клетками внутри опухоли, ее неоднородности и подвижности во время облучения. Увеличивая дозу, подводящую к мишени, и в то же время уменьшая повреждение сопутствующих тканей, этот разрыв можно устранить.

Стереотаксическая радиохирургия для лечения опухолей легкого используется недавно. Количество переменных в таком лечении неизвестно. Они включают критерии отбора пациентов, оптимальную дозу и фракционирование, алгоритм планирования лечения, самый лучший способ компенсации дыхательных движений. Радиохирургия должна быть скомбинирована с другими методами лечения, такими как химиотерапия или применение методов, повышающих радиочувствительность опухоли. По данным литературы, выявлена зависимость между объемом облучения и режимом фракционирования, с одной стороны, и эффективностью лечения, с другой. Суммарные дозы и объемы, а также расположение опухоли относительно критических структур отличались значительно.

Полученные в нашем исследовании данные показали биологическую эффективность высокодозного режима облучения при невысокой токсичности. Но, для того чтобы определить оптимальные объем и дозу облучения, необходимо проведение проспективных исследований, с жестким отбором включения пациентов. Высокодозная гипофракционная стереотаксическая лучевая терапия является безопасным методом для лечения начальных неоперабельных опухолей легкого. В дополнительных исследованиях планируется изучить оптимальную дозу, лучшую технику компенсации движения, а также оценить преимущества и недостатки лечения различными режимами облучения.

Ольга Юрьевна Аникеева – кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Елена Анатольевна Самойлова – кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радиотерапии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чисов В.И. Онкология: национальное руководство. М., 2008. С. 128–168.
2. Brown W.T. et al. // *Comput. Aided. Surg.* 2007. V. 12 (5). P. 253–261.
3. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. // *J. Chronic Dis.* 1987. V. 40. P. 373–383.
4. Sawada S., Komori E., Yamashita M. et al. // *Surg. Endosc.* 2007. V. 21. P. 1607–1611.
5. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M.J. et al. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2005. V. 63. P. 324–333.
6. Jeremic B., Brady L.W. et al. *Radiation Oncology.* 2011.
7. Brock J., Ashley S., Bedford J. et al. // *Clinical Oncology.* 2008. V. 20 (9). P. 666–676.
8. Bezjak A., Bradley J., Gaspar L. et al. // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. V. 61. P. 123–1210.
9. Fenwick J.D., Nahum A.E., Malik Z.I. et al. // *Clin. Oncol.* 2009. doi:10.1016/j.clon.2008.12.01.
10. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М. // *Сибирский онкологический журнал.* 2009. № 6 (36). С. 58–61.
11. Giraud P. et al. // *Lung. Cancer.* 2006. V. 51 (1). P. 41–51.
12. Panakis N., McNair H.A., Christian J.A. et al. // *Radiother. Oncol.* 2008. V. 87. P. 65–73.
13. Wulf J., Haedinger U., Oppitz U. et al. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2004. V. 60. P. 186–196.
14. Rodrigues G., Lock M., D'Souza D. et al. // *Radiother. Oncol.* 2004. V. 71. P. 127–138.
15. Кутузова А.Б., Лелюк В.Г., Гуськова А.К. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2000. Т. 47, № 3. С. 66–79.

Петр Валерьевич Филатов – медицинский физик отделения радиотерапии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Оксана Александровна Пашковская – инженер медицинского оборудования отделения радиотерапии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).