

Осложнения лучевой терапии рака легких и профилактическая роль позитронно-эмиссионной томографии

О. Ю. Столярова¹, Ю. В. Думанский², О. В. Синяченко², Е. Д. Егудина³, А. А. Ханюков³

¹Национальный институт рака, г. Киев, Украина, ²Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина,

³ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро

Своевременная лучевая терапия (ЛТ) стала основой для повышения эффективности комплексного лечения и выживаемости больных раком легких (РЛ). ЛТ сейчас используется у большинства таких пациентов, хотя надежных критериев, которые позволяли бы прогнозировать эффективность радиотерапии, пока не существует. В последнее время рассматривается значение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации РЛ и контроля за результатами лечения, а также ради выяснения оптимального формата в процессе планирования ЛТ.

Цель работы – исследовать характер осложнений ЛТ при разных вариантах течения РЛ, выделить факторы риска и оценить роль предварительной ПЭТ с фтордегидроглюкозой для уменьшения числа побочных действий облучения.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем 59 лет), среди которых 83 % мужчин и 17 % женщин. Никто из больных по поводу РЛ ранее не прооперирован. У 79 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21 % – периферическая, мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 18 % случаев, а немелкоклеточный – в 82 %, IIIA–IV стадии установлены у 95 % от числа больных. Радикальную ЛТ на первичную опухоль получали 33 % пациентов, паллиативное облучение легких – 53 %, паллиативное на отдаленные метастазы – 14 %. Выделена группа из 25 больных РЛ, которым планирование ЛТ осуществлялось с помощью ПЭТ/КТ (компьютерной томографии). Соотношение верхнедолевой, среднедолевой, средне-верхней, нижнедолевой, средне-нижней и медиастинальной локализации составило 7:6:5:4:2:1, немелкоклеточные формы РЛ отмечались у ¾ от числа больных, а мелкоклеточный – у ¼, соотношение IIIA, IIIB и IV стадий заболевания составило 4:4:3. Использовали циклотрон RDS Eclipse RD фирмы Siemens AG (ФРГ), комбинированный томограф Biograph 64TruePoint ПЭТ/КТ фирмы Siemens AG (ФРГ).

Результаты. Всего количество тех или иных побочных действий ЛТ установлено в 23 % случаев РЛ (у 22 % от числа мужчин и 32 % женщин). Среди основных осложнений ЛТ обнаружены (в убывающем порядке): миелодепрессия, легочная гипертензия, острый лучевой пневмонит, кровохарканье, острая сосудистая недостаточность, лучевой эзофагит, острый коронарный синдром, лучевой фиброз легких, острое нарушение мозгового кровообращения, отек легких, тромбоз ветвей легочной артерии. Интегральный характер осложнений радиохимиотерапии РЛ связан с проведением радикальной ЛТ на первичную опухоль и паллиативной – на отдаленные метастазы, имеет половой диморфизм (лучевой пневмофиброз, эзофагит, острая сосудистая недостаточность, отек легких) и определяется мощностью облучения (развитие миелодепрессии, лучевой эзофагит). Использование метаболического изображения при ПЭТ/КТ позволило конкретизировать область облучения за счет включения в мишень перитуморозной зоны. Это значительно повысило канцероцидное действие ЛТ у всех пациентов и обеспечило более высокую выживаемость больных, позволило избежать случаев острого лучевого пневмонита, эзофагита и фиброза легких.

Выводы. Интегральный характер осложнений радиохимиотерапии РЛ отмечается практически у каждого четвертого больного РЛ, связан с проведением радикальной ЛТ на первичную опухоль и паллиативной – на отдаленные метастазы, имеет гендерные особенности и определяется мощностью облучения. ПЭТ/КТ обеспечивает повышение эффективности лучевого воздействия при уменьшении его влияния на здоровые ткани легкого, а в итоге снижается частота побочных проявлений ЛТ.

Ключевые слова:
рак легких,
лучевая терапия,
позитронно-
эмиссионная
томография.

**Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 1(106). –
С. 63–68**

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.1.121995

E-mail:
oncologdopc@
gmail.com,
synyachenko@
ukr.net,
elizavetaegudina@
gmail.com

Ускладнення променевої терапії раку легенів і профілактична роль позитронно-емісійної томографії

О. Ю. Столярова, Ю. В. Думанський, О. В. Синяченко, Е. Д. Єгудіна, О. О. Ханюков

Своєчасна раціональна променева терапія (ПТ) стала основою для підвищення ефективності комплексного лікування та виживання хворих на рак легенів (РЛ). ПТ зараз використовується в більшості таких пацієнтів, хоча надійних критеріїв, які б дали можливість прогнозувати ефективність радіотерапії, поки немає. Останнім часом розглядається значення позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для візуалізації РЛ і контролю за результатами лікування.

Мета роботи – дослідити характер ускладнень ПТ при різних варіантах перебігу РЛ, виділити фактори ризику та оцінити роль попередньої ПЕТ із фтордегідроглюкозою для зменшення кількості побічних дій опромінення.

Матеріали та методи. Під наглядом перебував 1071 хворий на РЛ (24–86 років), серед них 83 % чоловіків і 17 % жінок. Нікого із хворих раніше не оперували з приводу РЛ. У 79 % обстежених відзначена центральна форма РЛ, у 21 % – периферична; дрібноклітинний гистологічний варіант захворювання виявлений у 18 % випадків, а недрібноклітинний – у 82 %, IIIA–IV стадії встановлені в 95 % хворих. Радикальну ПТ на первинну пухлину отримували 33 % пацієнтів, паліативне опромінення легенів – 53 %, паліативне на віддалені метастазы – 14 %. Виділили групу з 25 хворих на РЛ, яким планування ПТ здійснювалося за допомогою ПЕТ/КТ (комп'ютерної томографії). Співвідношення верхньодольової, середньодольової, середньо-верхньої, нижньодольової, середньо-нижньої та медиастинальної локалізації становило 7:6:5:4:2:1, недрібноклітинна форма РЛ відзначалася у ¾ від кількості хворих, а дрібноклітинна – у ¼, співвідношення

Ключові слова:
рак легенів,
променева терапія,
позитронно-
емісійна
томографія.

**Запорізький
медицинський
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 1(106). –
С. 63–68**

IIIA, IIIB і IV стадій захворювання становило 4:4:3. Використовували циклотрон RDS Eclipse RD фірми Siemens AG (ФРН) комбінований томограф Biograph 64TruePoint ПЕТ/КТ фірми Siemens AG (ФРН).

Результати. Загалом кількість побічних дій ЛТ встановлена у 23 % випадків РЛ. Серед основних ускладнень ЛТ виявлені (в порядку спадання): мілодепресія, легенева гіпертензія, гострий променевиї пневмоніт, кровохаркання, гостра судинна недостатність, променевиї езофагіт, гострий коронарний синдром, променевиї фіброз легенів, гостре порушення мозкового кровообігу, набряк легенів, тромбоемболія гілок легеневої артерії. Інтегральний характер ускладнень радіохіміотерапії РЛ пов'язаний із проведенням радикальної ЛТ на первинну пухлину та паліативної – на віддалені метастази, має статевий диморфізм (променевиї пневмофіброз, езофагіт, гостра судинна недостатність, набряк легенів) і визначається потужністю опромінення (розвиток мілодепресії, променевиї езофагіт). Використання метаболічного зображення при ПЕТ/КТ дало можливість конкретизувати область опромінення шляхом включення в мішень перитуморозної зони. Це значно підвищило канцероцидну дію ПТ у всіх пацієнтів і забезпечило вищу виживаність хворих, дало змогу уникнути випадків гострого променевого пневмоніту, езофагіту та фіброзу легенів.

Висновки. Інтегральний характер ускладнень радіохіміотерапії РЛ відзначається практично в кожного четвертого хворого РЛ, пов'язаний із проведенням радикальної ЛТ на первинну пухлину та паліативної – на віддалені метастази, має гендерні особливості та визначається потужністю опромінення. ПЕТ/КТ забезпечує підвищення ефективності променевого впливу (при зменшенні на здорові тканини легенів), а в підсумку знижується частота побічних проявів.

Key words:

cancer of lungs, radiation therapy, positron-emission tomography.

Zaporozhye

medical journal

2018; 20 (1), 63–68

Complications of lung cancer radiation therapy and the preventive role of positron-emission tomography

O. Yu. Stoliarova, Yu. V. Dumanskyi, O. V. Syniachenko, Ye. D. Yehudina, O. O. Khaniukov

Timely radiation therapy (RT) has become the basis for increasing the effectiveness of patients with lung cancer (LC) treatment and survival. RT is currently being used for most of such patients, although there are no reliable criteria to predict the effectiveness of radiotherapy at the moment. A large number of serious complications of radiation therapy require its improvement. Recently, the importance of positron emission tomography (PET) for LC visualization and monitoring of treatment results has been considered, as well as for the elucidation of the optimal format in the process of RT planning.

The purpose of study: to investigate the nature of the RT complications in various options of the LC course, to identify the risk factors and to assess the role of the preliminary PET with fluoride-dehydroglucose in order to reduce the number of side effects of irradiation.

Materials and methods. 1071 patients with LC at the ages from 24 to 86 years (mean age 59 years) were observed (83 % of men and 17 % of women). None of the patients with LC has been previously operated. The central form of LC was noted in 79 % of the examined, peripheral – in 21 %, small cell histological variant – in 18 % of cases, and non-small cell – in 82 %, IIIA–IV stages were detected in 95 % of patients' number. 33 % of patients received radical radiation therapy for the primary tumor, 53 % – palliative lung irradiation, 14 % – palliative radiotherapy of distant metastases. A group of 25 LC patients was formed who were RT planned with the help of PET/CT (computed tomography). The ratio of upper lobe, middle lobe, middle upper, lower lobe, middle lower and mediastinal localization was 7:6:5:4:2:1, non-small cell forms of LC were noted in ¾ of the patients' number, and small-cell forms in ¼, the ratio of IIIA, IIIB and IV disease stages was 4:4:3. The cyclotron "Siemens-RDS-Eclipse-RD" (Germany), combined tomograph PET/CT "Biograph-64-TruePoint-Siemens" (Germany) were used.

Results. The side effects of radiation therapy were identified in 23 % of LC cases (22 % men and 32 % women). Among the main complications of LC it has been found (in descending order): myelodepression, pulmonary hypertension, acute radiation pneumonitis, hemoptysis, acute vascular insufficiency, radiation esophagitis, acute coronary syndrome, pulmonary fibrosis, acute cerebrovascular accident, pulmonary edema, thromboembolism of the pulmonary artery branches. The integral nature of the radiotherapy complications is associated with radiotherapy for primary tumor and palliative for distant metastases, has sexual dimorphism (radiation pneumofibrosis, esophagitis, acute vascular insufficiency, pulmonary edema) and is determined by the irradiation power (development of myelodepression, radiation esophagitis). The use of a metabolic image in PET/CT allowed us to specify the area of irradiation by including a peritumorous zone in the target. It has significantly increased the carcinocidal effect of radiation in all patients and ensured a higher survival rate of patients, avoiding cases of acute radiation pneumonitis, esophagitis and pulmonary fibrosis.

Conclusions. The integral nature of the radiochemotherapy complications in LC is observed practically in every fourth patient with LC, it is associated with radical RT for the primary tumor and palliative for distant metastases, has gender specific features and is determined by the irradiation rate. PET/CT provides an increase in the radiation exposure effectiveness with a decrease in its effects on healthy lung tissue, and as the result the incidence of RT side effects is reduced.

Своевременная рациональная лучевая терапия (ЛТ) стала основой для повышения эффективности комплексного лечения и выживаемости больных раком легких (РЛ) [1]. ЛТ сейчас используется у большинства таких пациентов [2–4], хотя надежных критериев, которые позволяли бы прогнозировать эффективность радиотерапии, пока не существует [5,6]. Достаточно большое число случаев серьезных осложнений ЛТ [7–9] требуют совершенствования методологии подходов к радиотерапии данного заболевания [10,11].

В последнее время рассматривается роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации РЛ и контроля за результатами лечения [7], а также ради выяснения оптимального формата в процессе планирования ЛТ [12–14]. При использовании ПЭТ с фтордегидроглюкозой (ПЭТ-¹⁸F-ДГ) при определении тактики ЛТ, ложноотрицательные результаты сводятся к минимуму вследствие включения в зону облучения любой подозрительной ткани легких. Этот современный метод исследования в нашей стране

используется относительно недавно, а при РЛ остается неизученным.

Цель работы

Исследовать характер осложнений ЛТ при разных вариантах течения РЛ, выделить факторы риска и оценить роль предварительной ПЭТ-¹⁸F-ДГ для уменьшения числа побочных действий облучения.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем $59,2 \pm 0,31$ года), среди которых 82,8 % мужчин и 17,2 % женщин. Никто из больных ранее не был прооперирован по поводу РЛ. Поражение верхних долей легких установлено в 27,0 % случаев, нижних – в 15,3 %, верхней нижней локализации слева – в 18,7 %, средней верхней – в 25,0 %, средней нижней – в 1,4 %, средней доли – в 3,7 %. Медиастинальный вариант болезни имел место у 8,9 % от числа больных, а у 1,2 % мужчин диагностирована верхушечная опухоль Панкоста–Тобиаса. У 78,7 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21,3 % – периферическая. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 17,6 % случаев, а немелкоклеточный – в 82,5 % (аденокарцинома, плоскоклеточная и крупноклеточная карцинома в соотношении 3:3:1). IA стадия заболевания установлена у 0,3 % от числа пациентов, IB – у 0,6 %, IIA – у 1,1 %, IIB – у 3,3 %, IIIA – у 35,1 %, IIIB – у 23,7 %, IV – у 36,0 %. Средний показатель дифференциации РЛ составил $1,19 \pm 0,038$ балла, интегральной стадийности – $5,87 \pm 0,032$ о. е., индекса тяжести опухолевого процесса (IWT) – $2,85 \pm 0,024$ о. е., который определяли по формуле: $IWT = \ln[T + N^2 + (SM)^2]$, где \ln – десятичный логарифм, T – международный показатель характера первичной опухоли, N – международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов, SM – сумма органов с отдаленными метастазами.

При оценке результатов лечения подсчитывали интегральную мощность ЛТ (W) по формуле: $W = (a + b + c + d) : n$, где «a», «b», «c», «d» – соответственно количество зон облучения в 1, 2, 3 и 4 балла, «n» – общее число зон облучения. Радиальную ЛТ на первичную опухоль (>60 Гр) получали 32,8 % от числа больных РЛ, паллиативное облучение легких – 52,7 %, паллиативное на отдаленные метастазы – 14,6 %.

Была выделена группа из 25 больных РЛ, которым планирование ЛТ осуществлялось с помощью ПЭТ/КТ. Среди этих пациентов было 84,0 % мужчин и 16,0 % женщин. Соотношение верхнедолевой, среднедолевой, средне-верхней, нижнедолевой, средне-нижней и медиастинальной локализации составило 7:6:5:4:2:1, немелкоклеточные формы РЛ отмечались у ¼ от числа больных, а мелкоклеточный – у ¼, соотношение IIA, IIB, IV, IIIA и IIIB стадий заболевания составило 1:2:3:4:4.

Для диагностики РЛ использовали аппараты Siemens MULTIX Compact (ФРГ), Siemens SOMATOM Emotion 6 (ФРГ), «Philips Gygoscan Intera» (Нидерланды), циклотрон RDS Eclipse RD, Siemens AG (ФРГ), комбинированный томограф Biograph 64TruePoint ПЭТ/КТ, Siemens AG (ФРГ).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного

вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft) (США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции Кендалла (t), критерии множественной регрессии (R), дисперсии Брауна–Форсайта (BF) и Уилкоксона–Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Мак-Немара–Фишера (χ^2), а также достоверность статистических показателей (p). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

По результатам многофакторного анализа Уилкоксона–Рао, на интегральный характер осложнений радиотерапии оказывали влияние радикальная ЛТ на легкие (WR = 2,39, p = 0,003) и паллиативная ЛТ на метастазы (WR = 1,77, p = 0,039). Всего количество тех или иных осложнений терапевтических мероприятий РЛ установлено в 23,3 % случаев, причем соответственно у 21,9 % от числа мужчин и 31,5 % женщин ($\chi^2 = 8,52$, p = 0,004). По данным анализа Брауна–Форсайта подтверждено влияние пола больных на частоту развития осложнений лечения (BF = 3,90, p = 0,001).

Частота отдельных основных выявленных осложнений ЛТ оказалась следующей (в убывающем порядке): миелодепрессия обнаружена в 6,7 % случаев, легочная гипертензия – в 3,3 %, острый лучевой пневмонит – в 3,2 %, кровохарканье – в 2,2 %, острая сосудистая недостаточность и лучевой эзофагит – в 2,0 %, острый коронарный синдром – в 1,9 %, лучевой фиброз легких – в 1,5 %, острое нарушение мозгового кровообращения – в 1,4 %, отек легких – в 0,7 %, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – в 0,5 %. Необходимо отметить, что отек легких имел место только в группе мужчин, а по данным анализа Мак-Немара–Фишера острая сосудистая недостаточность встречалась в 2,4 раза чаще у женщин ($\chi^2 = 3,94$, p = 0,047).

Радикальная ЛТ на легкие оказывает достоверное влияние на развитие миелодепрессии (BF = 9,64, p = 0,002), с паллиативной ЛТ на метастазы были связаны появление острого коронарного синдрома (BF = 5,02, p = 0,025) и формирование отека легких (BF = 9,89, p = 0,001). W оказывает влияние на развитие миелодепрессии (BF = 14,49, p < 0,001) и появление лучевого эзофагита (BF = 4,43, p = 0,036), что нашло свое отражение на рисунке 1. Необходимо отметить, что W оказывает воздействие на развитие миелодепрессии у женщин (BF = 13,28, p < 0,001), тогда как в группе мужчин – на возникновение лучевого эзофагита (BF = 6,11, p = 0,014).

У мужчин на характер осложнений ЛТ влияли форма РЛ (BF = 6,22, p = 0,013), наличие выпотного плеврита (BF = 3,69, p = 0,048) и показатели IWT (BF = 3,96, p = 0,041), с которыми существует прямая регрессионная связь (R = + 1,99, p = 0,048). Независимо от пола больных имеет место дисперсионное влияние на число осложнений W первичной опухоли легкого (соответственно BF = 4,82, p = 0,029 и BF = 3,81, p = 0,047).

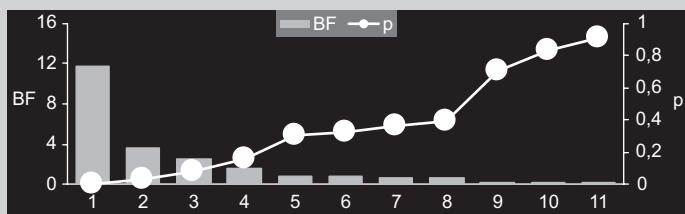


Рис. 1. Характер дисперсионных связей числа осложнений с W ЛТ у больных РЛ.

1: миелодепрессия; 2: лучевой эзофагит; 3: острая сосудистая недостаточность; 4: лучевой пневмофиброз; 5: отек легких; 6: нарушение мозгового кровообращения; 7: острый коронарный синдром; 8: тромбоз ветвей легочной артерии; 9: легочная гипертензия; 10: кровохарканье; 11: острый лучевой пневмонит.

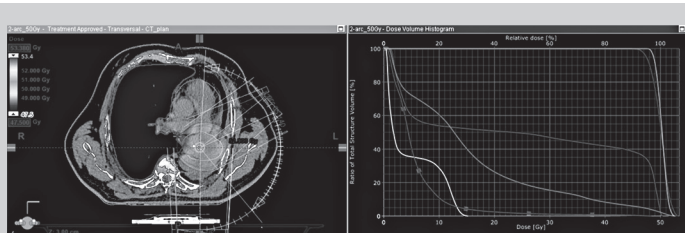


Рис. 2. Планирование рациональной зоны облучения по результатам ПЭТ/КТ.

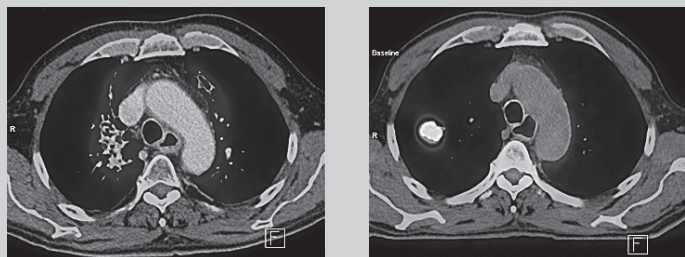


Рис. 3. Сравнение изображений ПЭТ-¹⁸F-ДГ, полученных до (слева) и после (справа) ЛТ РЛ.

У больных с костными метастазами поражение плечевой кости и плечевого сустава оказывает действие на развитие острого лучевого пневмонита (соответственно BF = 12,94, $p < 0,001$ и BF = 7,69, $p = 0,006$) и острого коронарного синдрома (BF = 8,25, $p = 0,005$ и BF = 12,60, $p = 0,001$), метастатические изменения крестца, подвздошной кости и крестцово-подвздошных сочленений – на возникновение миелодепрессии (соответственно BF = 10,78, $p = 0,001$, BF = 15,59, $p < 0,001$, BF = 21,56, $p < 0,001$). Появление лучевого эзофагита дисперсионно зависело от суммарной W (BF = 4,43, $p = 0,036$), но сказанное касалось только мужчин (BF = 6,11, $p = 0,014$). Кроме того, развитие лучевого эзофагита зависело от интегрального IWT (BF = 4,89, $p = 0,027$), наличия плоскоклеточной и крупноклеточной форм карцином (соответственно BF = 4,06, $p = 0,044$ и BF = 6,61, $p = 0,010$).

С учетом выполненного анализа данных исследования сделаны заключения, имеющие практическую направленность: 1) показатель W >1,3 балла (>M + SD всех больных) является негативным фактором формирования лучевого эзофагита; 2) доза облучения >79 Гр (>M + SD радикальной ЛТ) относится к факторам риска

миелодепрессии. Следует подчеркнуть, что к грозным осложнениям ЛТ РЛ относится развитие так называемого «радиационного легкого» [7,8] (4 % случаев радиационного пневмонита заканчивается летальным исходом [9]). По нашему мнению, решение о проведении больным РЛ ЛТ должно сопровождаться динамическим контролем состояния респираторных функций, поскольку имеется большой риск наложения на опухолевый процесс пульмональной радиотоксичности.

Использование метаболического изображения при ПЭТ/КТ (рис. 2) позволило конкретизировать область облучения за счет включения в мишень перитуморозной зоны. Это значительно повысило канцероцидное действие ЛТ у всех пациентов ($\chi^2 = 9,25$, $p = 0,002$) и обеспечило более высокую выживаемость больных ($t = 4,88$, $p < 0,001$). На рисунке 3 представлено сравнение изображения исходной ПЭТ-¹⁸F-ДГ с контрольным исследованием через 8 месяцев после ЛТ. Как видно, в сегменте S₂ правого легкого определялись зона фиброателектаза с метаболической активностью и выраженные постлучевые изменения в парамедиастинальных отделах левого легкого, поскольку облучению подвергались и медиастинальные лимфатические узлы.

По данным дисперсионного анализа Брауна–Форсайта и непараметрического корреляционного Кендалла, существует прямая связь эффективности ПТ при РЛ с использованием ПЭТ-¹⁸F-ДГ (BF = 6,22, $p = 0,015$; $t = +0,538$, $p < 0,001$). На наш взгляд, высококонформная радиотерапия должна сочетаться с объективной топометрической подготовкой, которая обычно осуществляется с помощью КТ или магнитно-резонансной томографии. Необходимость использования этих модальностей объясняется тем, что большинство злокачественных опухолей легких гетерогенны по своей структуре [14]. Впрочем, использование структурных методов не разрешает всех проблем, которые влияют на точность определения объемов-мишеней для уменьшения лучевого воздействия [15]. Требуется использование медицинских технологий, которые позволяют бы получать функциональные изображения, оценивающие процессы метаболизма и перфузию в раковом очаге [16].

Проведение ЛТ после предварительной ПЭТ-¹⁸F-ДГ позволяет существенно сократить число осложнений, в частности развитие радиационного эзофагита [17]. Нами установлено: если на фоне изолированной традиционной ЛТ РЛ острый лучевой пневмонит констатируется в 2,9 % случаев, кровохарканье и острая сосудистая недостаточность – в 2,5 %, лучевой эзофагит и острый коронарный синдром – в 2,1 %, лучевой фиброз легких – в 1,7 %, то аналогичная доза облучения после ПЭТ-¹⁸F-ДГ не вызвала этих побочных эффектов, а частота миелодепрессии и легочной гипертензии в этих группах больных достоверно не отличалась.

Использование ПЭТ-сканирования является более эффективным в идентификации метастатических узлов или в случаях сочетания их с участками ателектаза, что демонстрирует влияние этого метода по данным дисперсионного анализа Брауна–Форсайта (соответственно BF = 5,03, $p = 0,009$ и BF = 6,17, $p < 0,001$). Учитывая тот факт, что РЛ является гетерогенным с точки зрения биологических характеристик и радиорезистентности, важна оценка метаболического состояния опухоли

и использование этого фактора в планировании ЛТ, выявлении резидуальных элементов рака уже после радиотерапии, а также в комплексном применении ПЭТ-¹⁸F-ДГ/КТ для оценки эффективности лечения и мониторинга этой категории пациентов.

В заключение отметим, что ЛТ РЛ всегда должна отвечать одному из главных требований – высокому соотношению показателя «эффективность/безопасность» [18]. В этой связи требуется разработка надежных критериев прогнозирования возможных осложнений радиотерапии у такой категории больных [19,20]. Требуется совершенствование индивидуальной медицинской технологии ЛТ РЛ, направленной на уменьшение числа осложнений, а одним из направлений в этом контексте может быть широкое применение ПЭТ/КТ [21].

Выводы

1. Интегральный характер осложнений радиохимиотерапии РЛ отмечается у 23 % от числа больных РЛ, связан с проведением радикальной ЛТ на первичную опухоль и паллиативной – на отдаленные метастазы, имеет половой диморфизм (лучевой пневмофиброз, эзофагит, острая сосудистая недостаточность, отек легких) и определяется мощностью облучения (развитие миелодепрессии, лучевой эзофагит).

2. ПЭТ/КТ на основании анализа метаболического изображения позволяет прогнозировать характер последующей радиотерапии и подвести энергию излучения к наиболее функционально-активному участку опухоли.

3. ПЭТ-¹⁸F-ДГ обеспечивает повышение эффективности лучевого воздействия при уменьшении его влияния на здоровые ткани легкого, а в итоге снижается частота побочных проявлений ЛТ и, как следствие, будет улучшаться качество жизни пациентов.

Перспективы дальнейших исследований. Для возможного прогнозирования осложнений ЛТ РЛ необходимо учитывать характер и мощность облучения, а уменьшение числа побочных действий радиотерапии должно строиться на индивидуальном подходе с учетом данных ПЭТ, которая в комбинации с КТ или магнитно-резонансной томографией показана у всех больных.

Список литературы

- [1] A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells / X. Fan, C. Jia, J. Yang et al. // *Biosens. Bioelectron.* – 2015. – Vol. 71. – №15. – P. 380–386.
- [2] Alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent: a review / X. Chen, X. Kong, Z. Zhang et al. // *Chin. J. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 26. – №5. – P. 611–621.
- [3] Datta N.R. Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe – present status and its implications for 2020 / N.P. Datta, M. Samiei, S. Bodis // *Eur. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 50. – №15. – P. 2735–2743.
- [4] Ricardi U. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer / U. Ricardi, S. Badellino, A.R. Filippi // *Radiat. Oncol. J.* – 2015. – Vol. 33. – №2. – P. 57–65.
- [5] Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer / H. Zhang, H. Xia, L. Zhang et al. // *Am. J. Surg.* – 2015. – Vol. 210. – Issue 3. – P. 526–535.
- [6] Wallerek S. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa / S. Wallerek, J.B. Sørensen // *Eur. Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 24. – №136. – P. 340–355.
- [7] A bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data / J.H. Oh, J.M. Craft, R. Townsend et al. // *J. Proteome Res.* – 2011. – Vol. 10. – №3. – P. 1406–1415.

- [8] Audiovisual biofeedback breathing guidance for lung cancer patients receiving radiotherapy: a multi-institutional phase II randomised clinical trial / S. Pollock, R. O'Brien, K. Makhija et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 18. – №15. – P. 526–536.
- [9] New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy / A.A. Khalil, L. Hoffmann, D.S. Moeller et al. // *Acta Oncol.* – 2015. – Vol. 54. – №9. – P. 1343–9.
- [10] Neal J.W. Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials / J.W. Neal, J.F. Gainor, A.T. Shaw // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 12. – №3. – P. 135–146.
- [11] Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers / D. Xie, R. Marks, M. Zhang et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10. – №8. – P. 1213–1220.
- [12] PET/CT fusion in radiotherapy planning for lung cancer – Case reports / M.D. Erak, M. Mitrić, B. Djuran et al. // *Vojnosanit. Pregl.* – 2016. – Vol. 73. – №6. – P. 599–602.
- [13] A prospective study comparing functional imaging (¹⁸F-FDG PET) versus anatomical imaging (Contrast Enhanced CT) in dosimetric planning for non-small cell lung cancer / A. Prathipati, R.G. Manthri, D.B.V. Subramanian et al. // *Asia Ocean. J. Nucl. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 5. – №2. – P. 75–84.
- [14] European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer / D. De Ruyssecher, C. Faivre-Finn, D. Moeller et al. // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 124. – №1. – P. 1–10.
- [15] Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [¹⁸F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients / G. Riegler, G. Karanikas, I. Rausch et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2017. – Vol. 90. – №5. – P. 20–26.
- [16] Survival and central photopenia detected by fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with locoregional non-small cell lung cancer treated with radiotherapy / R. Ashley Cox, T. Akhurst, M. Bressel et al. // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 124. – №1. – P. 25–30.
- [17] Acute radiation oesophagitis associated with 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-d-glucose uptake on positron emission tomography/CT during chemoradiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer / S. Everitt, J. Callahan, E. Obeid et al. // *J. Med. Imaging. Radiat. Oncol.* – 2017. – Vol. 13. – №6. – P. 202–209.
- [18] Chang J.Y. Intensity-modulated radiotherapy, not 3 dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer / J.V. Chang // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 61. – №5. – P. 682–688.
- [19] Kong F.M. Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity / F.M. Kong, S. Wang // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 25. – №2. – P. 100–109.
- [20] Slotman B.J. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? / B.J. Slotman, H. van Tinteren // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2015. – Vol. 4. – №3. – P. 292–294.
- [21] A prospective observational study of Gallium-68 ventilation and perfusion PET/CT during and after radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer / S. Siva, J. Callahan, T. Kron et al. // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – №2. – P. 740–750.

References

- [1] Fan, X., Jia, C., Yang, J., Li, G., Mao, H., Jin, Q., & Zhao, J. (2015). A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells. *Biosens Bioelectron*, 71(15), 380–386. doi: 10.1016/j.bios.2015.04.080.
- [2] Chen, X., Kong, X., Zhang, Z., Chen, W., Chen, J., Li, H., et al. (2014). Alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent: a review. *Chin J Cancer Res*, 26(5), 611–621. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.09.04.
- [3] Datta, N. R., Samiei, M., & Bodis, S. (2014). Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe – present status and its implications for 2020. *Eur J Cancer*, 50(15), 2735–2743. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.012.
- [4] Ricardi, U., Badellino, S., & Filippi, A. R. (2015). Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*, 33(2), 57–65. doi: 10.3857/roj.2015.33.2.57.
- [5] Zhang, H., Xia, H., Zhang, L., Zhang, B., Yue, D., & Wang, C. (2015). Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am J Surg*, 210(3), 526–35. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.022.
- [6] Wallerek, S., & Sørensen, J. B. (2015) Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa. *Eur Respir Rev*, 24(136), 340–355. doi: 10.1183/16000617.00005814.

- [7] Oh, J. H., Craft, J. M., Townsend, R., Deasy, J. O., Bradley, J. D., & El Naqa, I. (2011) A bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data. *J Proteome Res*, 10(3), 1406–1415. doi: 10.1021/pr101226q.
- [8] Pollock, S., O'Brien, R., & Makhija, K. (2015). Audiovisual biofeedback breathing guidance for lung cancer patients receiving radiotherapy: a multi-institutional phase II randomised clinical trial. *BMC Cancer*, 18(15), 526–536. doi: 10.1186/s12885-015-1483-7.
- [9] Khalil, A. A., Hoffmann, L., Moeller, D. S., Farr, K. P., & Knap, M. M. (2015) New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol*, 54(9), 1343–9. doi: 10.3109/0284186X.2015.1061216.
- [10] Neal, J. W., Gainor, J. F., & Shaw, A. T. (2015). Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*, 12(3), 135–146. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.222.
- [11] Xie, D., Marks, R., Zhang, M., Jiang, G., Jatoi, A., Garces, Y., et al. (2015). Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol*, 10(8), 1213–1220. doi: 10.1097/JTO.0000000000000585.
- [12] Erak, M. D., Mitrić, M., Djuran, B., Tesanović, D., & Vasiljev, S. (2016). PET/CT fusion in radiotherapy planning for lung cancer – Case reports. *Vojnosanit Pregl*, 73(6), 599–602. doi: 10.2298/VSP140602051E.
- [13] Prathipati, A., Manthri, R. G., Subramanian, B. V., Das, P., Jilla, S., Mani, S., et al. (2017). A prospective study comparing functional imaging (¹⁸F-FDG PET) versus anatomical imaging (Contrast Enhanced CT) in dosimetric planning for non-small cell lung cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 5(2), 75–84. doi: 10.22038/aojnmb.2017.8706.
- [14] De Ruysscher, D., Faivre-Finn, C., Moeller, D., Nestle, U., Hurkmans, C. W., Le Péchoux, C., et al. (2017). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 124(1), 1–10. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.003.
- [15] Riegler, G., Karanikas, G., Rausch, I., Hirtl, A., El-Rabadi, K., Marik, W., et al. (2017). Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [18F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients. *Eur J Radiol*, 90(5), 20–26. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.023.
- [16] Ashley Cox, R., Akhurst, T., Bressel, M., MacManus, M., & Ball, D. (2017). Survival and central photopenia detected by fluorine-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with locoregional non-small cell lung cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*, 124(1), 25–30. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.004.
- [17] Everitt, S., Callahan, J., Obeid, E., Hicks, R. J., Mac Manus, M., & Ball, D. (2017). Acute radiation oesophagitis associated with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose uptake on positron emission tomography/CT during chemo-radiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 61(5), 682–688. doi: 10.1111/1754-9485.12631.
- [18] Chang, J. Y. (2015). Intensity-modulated radiotherapy, not 3 dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol*, 25(2), 110–116. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.11.002.
- [19] Kong, F. M., & Wang, S. (2015). Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol*, 25(2), 100–109. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.12.003.
- [20] Slotman, B. J., & van Tinteren, H. (2015) Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res*, 4(3), 292–294. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.04.07.
- [21] Siva, S., Callahan, J., Kron, T., Martin, O. A., MacManus, M. P., Ball, D. L., et al. (2014). A prospective observational study of Gallium-68 ventilation and perfusion PET/CT during and after radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 14(2), 740–750. doi: 10.1186/1471-2407-14-740.

Сведения об авторах:

Столярова О. Ю., канд. мед. наук, научный сотрудник, Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев.
 Думанский Ю. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, ректор, профессор каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, заслуженный деятель науки и техники Украины.
 Синяченко О. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, зав. каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Егудина Е. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины З, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр.

Ханюков А. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренней медицины З, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр.

Відомості про авторів:

Столярова О. Ю., канд. мед. наук, науковий співробітник, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ.
 Думанський Ю. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, ректор, професор каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, заслужений діяч науки та техніки України.
 Синяченко О. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, заслужений діяч науки та техніки України.
 Єгудіна Є. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини З, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
 Ханюков О. О., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішньої медицини З, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about the authors:

Stoliarova O. Yu., MD, PhD, Researcher, National Cancer Institute of Health Ministry of Ukraine, Kyiv.
 Dumanskyi Yu. V., MD, PhD, DSci, Professor, Corresponding Member of National Ukrainian Academy of Medical Sciences (NAMS of Ukraine), Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Rector, Professor of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.
 Syniachenko O. V., MD, PhD, DSci, Professor, Corresponding Member of National Ukrainian Academy of Medical Sciences (NAMS of Ukraine), Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Head of Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.
 Yehudina Ye. D., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
 Khaniukov O. O., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine №3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 11.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 09.10.2017