

Старенький В. П.,*д-р мед. наук, ДУ Інститут медичної радіології
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна***Сухіна О. М.,***д-р мед. наук, професор, ДУ Інститут медичної радіології
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна***Білозор Н. В.,***канд. мед. наук, лікар-променевиї терапевт, ДУ Інститут медичної
радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна***Карвасарська В. В.,***лікар-променевиї терапевт, ДУ Інститут медичної радіології
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна*

РОЛЬ КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

Злоякісні пухлини легені посідають перше місце в структурі онкологічних захворювань та є провідною причиною онкологічної смертності практично у всіх країнах світу [1]. В 2013 р. у всьому світу зареєстровано 224 210 нових випадків захворювання, із них 159 260 в США. Рак легені посідає друге місце за розподілом захворюваності у чоловіків після раку простати, у жінок після раку молочної залози. Смертність становить від 28 % до 26 % захворюваності. В Європі у 2013 році виявлено 84 000 вперше зареєстрованих випадків раку легені. Смертність склала 14,1 випадок на 1000 000 населення. Найбільший показник захворюваності в Кіпрі та Венгрії.

В Україні за даними національного Канцер-реєстру, станом на 2013 р. рак легені посідає провідне місце серед злоякісних новоутворень у структурі онкозахворюваності населення держави (36,4 на 100 тис. населення), він же є і основною причиною смертності (29,9 на 100 тис. населення). У чоловіків показник захворюваності складає 63,9 на 100 тис. населення, а смертності – 53,8 на 100 тис. населення.

Приблизно 15 % випадків захворювання раком легені діагностовано на ранніх стадіях, у котрих 5-річна виживаність більше 50 %. 5-річна виживаність інших стадій 17 %, 63,3 % хворих із уперше в житті встановленим діагнозом не проживають і 1 року [2].

У більшості хворих (75 %) діагностують розповсюджену стадію хвороби (III–IV стадія), що зменшує можливості хірургічного методу лікування [3; 4; 5]. Особливої актуальності набуває пошук методів хіміопроменевого лікування для підвищення ефективності терапії цієї патології.

Ключові слова: *недрібноклітинний рак легені; конформна променева терапія; хіміо-променеве лікування; Сіпас 600 С.*

Метою роботи є підвищення ефективності конформної променевої терапії недрібноклітинного раку легені в послідовному хіміопроменевому лікуванні шляхом оптимізації об'єму опромінення.

Матеріали та методи

Обстежено 20 хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) в віці від 40 до 79 років (медіана – 64,1 рік), які лікувались в Державній Установі «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» упродовж 2014 року, та отримали курс дистанційної променевої терапії на лінійному прискорювачі Сіпас 600С в плані послідовного хіміопроменевого лікування. Всі хворі отримали 2-4 цикла поліхіміотерапії (ПХТ), результати котрої призвели до регресії та стабілізації пухлини. Вони були поділені на 2 підгрупи, порівнянні за віком, локалізацією, формою зростання і морфологічним типом пухлини:

перша підгрупа – 10 пацієнтів із плануванням конформно опромінюваної мішені за даними

спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) до початку спеціального лікування;

друга підгрупа – 10 пацієнтів із плануванням конформно опромінюваної мішені за даними СКТ після попередньої поліхіміотерапії.

Серед пацієнтів 7 жінок (35 %), інші – чоловіки (65 %).

Всі пацієнти пройшли загальне клінічне обстеження. Отримано морфологічне та цитологічне підтвердження діагнозу при проведенні фібробронхоскопії з біопсією. Також проведено рентгенологічне дослідження органів грудної, брюшної порожнини, малого тазу та головного мозку на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilon 64 з метою виявлення поширеності процесу, ураження регіонарних лімфовузлів та віддаленого метастатичного процесу. Загальний соматичний статус хворих оцінювався як не менше 70 балів по Карновському.

Клінічна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів

Клінічна характеристика	1 група (до ПХТ)	2 група (після ПХТ)
Стать		
чоловіки	7 (70 %)	6 (60 %)
жінки	3 (30 %)	4 (40 %)
Вік, років		
40–55	–	3 (30 %)
56–70	6 (60 %)	3 (30 %)
71–80	4 (40 %)	4 (40 %)
Легеня		
права	5 (50 %)	8 (80 %)
ліва	5 (50 %)	2 (20 %)
Стадія		
II B	4 (40 %)	2 (20 %)
III A	5 (50 %)	4 (40 %)
III B	–	3 (30 %)
IV	1 (10 %)	1 (10 %)
Частка легені		
Верхня	7 (70 %)	8 (80 %)
Середня	1 (10 %)	–
Нижня	2 (20 %)	2 (20 %)
Гістологічна структура		
Плоскоклітинний	7 (70 %)	5 (50 %)
Аденокарцинома	3 (30 %)	5 (50 %)

При аналізі клінічних факторів встановлено, що чоловіки преважують в обох групах; найчастіше НДРЛ зустрічається у віці 56–70 років; як у першій, так і в другій групі найбільша кількість пацієнтів мала III стадію захворювання; частіше вражена верхня частка легені; а за гістологічною структурою преважує плоскоклітинний рак.

Пацієнти були проінформовані про дослідження і дали згоду на його проведення.

Променева лікування хворих на НДРЛ проводили після топоетричної і дозиметричної підготовки з використанням методик багатопільного опромінювання. Планування опромінення здійснювалось на TPS Eclipse з обов'язковою 3D-реконструкцією вогнища або вогнищ ураження як однієї патологічної зони, що охоплюється 90 % ізодозою. Опромінення проводилось фотонами випромінювання 6 MeV на лінійному прискорювачі Clinac 600 C. Використовувався режим класичного фракціонування (разова осередкова доза 2 Гр 1 раз на день, 5 разів на тиждень). Усі пацієнти були поділені на дві групи: перша – із плануванням конформно опромінюваної мішені за даними СКТ до поліхіміотерапії (10 пацієнтів – 50 % випадків), друга – із плануванням конформно опромінюваної мішені за даними СКТ після проведеної поліхіміотерапії, (10 хворих – 50 % випадків).

Обсяг пухлини (GTV) формувався в результаті комплексного обстеження пацієнта з використанням комп'ютерного томографа, що включає первинну пухлину. Пацієнтам пояснювалася необхідність спокійного дихання, як під час топоетричної підготовки, так і під час променевої терапії.

Для визначення клінічного об'єму мішені (CTV) до країв зумовленого об'єму пухлини додавалося 1 см, керуючись тим, що в більшості випадків пухлинні елементи можуть виявлятися в межах 0,8 см від рентгенологічного краю пухлини [7; 8].

В обсяг лікування, крім пухлинного вогнища, включалися зони регіонарного метастазування. У разі

можливості формування єдиного клінічного об'єму мішені: при поширеності N1 – обсяг променевого лікування включалися тільки лімфатичні вузли кореня легені і первинний осередок; при поширеності N2 – обсяг променевого лікування включалися також лімфовузли середостіння. При локалізації пухлини в периферичних відділах легені і наявності метастазів у бронхопульмональні та/або інші регіонарні лімфатичні вузли планувалися два об'єми опромінення окремо.

При необхідності, для вирівнювання ізодозної кривої, використовувалися стандартні клиноподібні фільтри. Разова вогнищева доза 2 Гр, нормувалася за 90 % ізодоз. СОД-60 Гр Планований обсяг опромінення (RTV) включав клінічний об'єм мішені з урахуванням його зміщення при диханні. При плануванні методики променевого лікування вводилися обмеження дози для критичних органів: стравохід – 50 Гр, спинний мозок – 40 Гр, серце – 40 Гр. Використовувалося класичне фракціонування по 2 Гр щодня, 5 фракцій у тиждень. Опромінення проводилось в 2 етапи: 1 етап включав опромінення первинного вогнища і зон регіонарного метастазування РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, після перерви в 2 тижні проводився 2 етап опромінення первинного вогнища РОД 2 Гр, до СОД 60 Гр.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм «STATISTICA» при використанні непараметричних методів для малих вибірок; для визначення вірогідності отриманих даних використовували точний критерій Фішера.

Результати

Оцінка безпосередніх результатів лікування хворих на НДРЛ проводилася за ступенем регресії пухлинного процесу на основі даних рентгенологічних досліджень органів грудної клітки через три місяці після завершення ПТ.

У ході дослідження встановлено, що позитивний ефект (повна і часткова регресія, стабілізація пухлинного процесу) був вищим у другій підгрупі (90,0 ± 9,5 %), де застосовували опромінювання з об'ємом мішені за даними СКТ після ПХТ, в порівнянні з результатами в

першій групі пацієнтів (60 ± 15,5 %), що отримали ДПТ з об'ємом мішені за даними СКТ до початку спеціального лікування. Відмінності статистично незначущі (p > 0,05) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати променевого лікування хворих на НДРЛ при застосуванні різних об'ємів мішені через 2 місяці

Група Кількість хворих	Об'єктивна відповідь, абс. (%)			
	ПР	ЧР	СП	ПП
1 (n=10)	–	2 (20,0)	4 (40,0)	4 (40,0)
		6 (60,0)		
2 (n=10)	–	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
		9 (90,0)		
Усього	–	6 (30,0)	9 (45,0)	5 (25,0)

Примітки: ПР – повна регресія, ЧР – часткова регресія, СП – стабілізація процесу, ПП – прогресування процесу; відмінності статистично незначимі відносно 1-ї підгрупи (* – p = 0,15 > 0,05).

У результаті часткової регресії пухлини в процесі лікування зменшувалася, насамперед, компресія первинної пухлини або конгломерату лімфатичних вузлів на бронхи великого і середнього порядку, що сприяло зниженню вираженості або зникненню основних симптомів. При стабілізації процесу пухлина залишається незмінною за розміром.

Толерантність до лікування була задовільною. Запланована програма радіотерапії була виконана всім пацієнтам.

Переносимість променевого лікування хворих на НДРЛ оцінювалася на основі вираженості променевих

реакцій і ускладнень. Серед місцевих променевих реакцій найчастіше спостерігалися променеві пухлинні та променеві езофагіти. Як свідчать клінічні дані, при реалізації програм лікування на лінійному прискорювачі, не спостерігалися променеві реакції з помірним та важким перебігом (II–III ступеня). Розбіжність у розподілі за інтенсивністю та частотою клінічних проявів реакції нормальної легеневої тканини та слизистої стравоходу у досліджуваних групах представлена в таблиці 3.

Таблиця 3

Частота місцевих променевих реакцій I ступеня при різних об'ємах опромінення

Група, кількість хворих	Променеві пухлинні		Променеві езофагіти	
	абс.	%	абс.	%
1 (n=10)	2	20,0	4	40,0
2 (n=10)	–	–	3	30,0
Усього (20)	2	10,0	7	35,0

Згідно з даними, представленими в таблиці 3, спостерігалися променеві реакції у вигляді пневмоніти тільки в першій групі хворих, де застосовувався об'єм опромінення за даними СКТ до спеціального лікування. Аналіз отриманих даних свідчить, що реалізація опромінення об'ємом за даними СКТ після ПХТ в другій групі супроводжувався тільки роз-

витком клінічних проявів реакції слизової стравоходу, що спостерігалось і в першій групі.

Серед загальних променевих реакцій найчастіше спостерігалася гематологічна токсичність: анемія та лейкопенія I ступеня вираженості. Частота гематологічних реакцій при застосуванні різних об'ємів опромінення представлена в таблиці 4.

Таблиця 4

Частота гематологічної токсичності I ступеня при різних об'ємах опромінення

Група, кількість хворих	Лейкопенія, абс. (%)	Анемія, абс. (%)	Тромбоцитопенія абс. (%)
1 (n=10)	1 (10,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
2 (n=10)	4 (40,0)	6 (60,0)	–
Усього (20)	5 (25,0)	11 (55,0)	1 (5,0)

При аналізі переносимості лікування у підгрупах 1 і 2 не виявлено статистично значущого збільшення частоти гематологічної токсичності (p = 0,11 > 0,05). Гематологічна токсичність зумовлена попереднім проведенням поліхіміотерапії та не встановлено статистичних розбіжностей в різних групах. Слід зазначити, що в групах променевого лікування гематологічні реакції не призвели до перерви в лікуванні і не заважали завершенню курсу опромінення в повному обсязі.

Висновки

У результаті клінічного дослідження встановлено, що опромінювання на лінійному прискорювачі в режимі класичного фракціонування хворих на НДРЛ з використанням об'єму опромінення, котрий формувався за даними СКТ після проведеної поліхіміотерапії, збільшує частоту позитивної об'єктивної відповіді в порівнянні з використанням об'єму опромінення за даними СКТ до ПХТ. При цьому, позитивний ефект променевого лікування в усіх групах,

що вивчаються, супроводжується поліпшенням якості життя хворих завдяки зниженню частоти таких симптомів як біль, задишка, кашель, а також зникненню кровохаркання. Крім того, в випадках, коли проводилося опромінення мішені за даними СКТ після ПХТ на лінійному прискорювачі, не спостерігалися реакції здорових тканин легені, а частота променеви езофагітів зменшувалося в 3 рази за

безпосередніми даними. Гематологічні реакції (I ступеня) не заважали завершенню курсу опромінення в повному обсязі. Таким чином, переносимість досліджуваних об'ємів опромінення на лінійному прискорювачі варто признати задовільною за даними контрольного огляду через 3 місяця. Але потрібно продовжити дослідження з оцінкою найближчих результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study / F. Bray, A. Jemal, N. Grey [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 790–801.
2. Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. // *Бюл. національного канцер-реєстру України* № 15. – К., 2014. – 120 с.
3. Трахтенберг А. Х. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении метастатического поражения легких / А. Х. Трахтенберг, О. В. Пикин, К. И. Колбанов // *Тезисы первой международной конференции по торакоабдоминальной хирургии.* – М., 2008. – С. 295–296.
4. Трахтенберг А. Х. Рак легкого: руководство, атлас / А. Х. Трахтенберг, В. И. Чиссов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
5. Рак легкого / под ред. П. Лоригана. – М.: Рид Элсивер., 2009. – 195 с.
6. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода: С. А. Тюлядин, Д. А. Носов, Н. И. Переводчикова. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
7. Feasibility of pathology-correlated lung imaging for accurate target definition of lung tumors / J. Stroom, H. Blaauwgeers, A. van Baardwijk [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69, № 1. – P. 267–275.
8. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy / I. S. Grills, D. L. Fitch, N. S. Goldstein [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69, № 2. – P. 334–341.

В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, Н. В. Белозор, В. В. Карвасарская,
ГУ Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева
НАМН Украины, г. Харьков, Украина

РОЛЬ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Рак легкого является актуальной проблемой в онкологии как во всем мире, так и в Украине.

Несмотря на развитие и усовершенствование современного диагностического оборудования, у большинства пациентов заболевание выявляют в запущенных стадиях, когда радикальность хирургического метода лечения становится ограниченной, тогда усовершенствование консервативных методов лечения, таких как химиотерапия и лучевая терапия, приобретают особую актуальность

Цель данной работы – повышение эффективности конформной лучевой терапии в последовательном химиолучевом лечении за счет оптимизации выбора объема облучения.

Все пациенты были обследованы и поделены на две группы: с планированием объема облучения по данным КТ до специального лечения, и с планированием объема облучения по данным КТ после 2–3 циклов ПХТ. Все пациенты получили курс лучевой терапии на линейном ускорителе Clinac 600 С классическим фракционированием разовая доза 2 Гр (1 раз в день, 5 раз в неделю) до суммарной дозы 60 Гр. Курс лучевой терапии состоял из двух этапов: на первом этапе облучались лимфоузлы средостения и первичный очаг до суммарной очаговой дозы 40 Гр, после перерыва в 2 недели проводился второй этап с облучением первичного очага до СОД 60 Гр.

Результаты лечения оценивались по переносимости лечения в виде развития лучевых реакций со стороны пищевода, легкого, системы крови и по степени объективного ответа при проведении КТ через 3 месяца.

В результате клинического исследования установлено, что облучение на линейном ускорителе в режиме классического фракционирования больных НМРЛ с использованием объема облучения, который формировался по данным СКТ после проведенной полихимиотерапии, увеличивает частоту положительной объективного ответа по сравнению с использованием объема облучения за данным СКТ до ПХТ. При этом, положительный эффект лучевого лечения во всех группах изучаемых сопровождается улучшением качества жизни больных. Кроме того, в случаях, когда проводилось облучения мишені по данным СКТ после ПХТ на линейном ускорителе, не наблюдалось реакции здоровых тканей легкого, а частота лучевых эзофагитов уменьшалась в 3 раза согласно непосредственным данным. Гематологические реакции (I степени) не мешали завершенню курса облучения в полном объеме. Таким образом, переносимость исследуемых объемов облучения на линейном ускорителе стоит признать удовлетворительной по данным контрольного осмотра через 3 месяца. Но нужно продолжить исследования по оценке ближайших результатов.

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого; конформная лучевая терапия; химиолучевое лечение; Clinac 600 С.*

V. P. Starenkyy, O. M. Sukhina, N. V. Bilozor, V. V. Karvasarskaya,
State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology
of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

ROLE OF CONFORMAL RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

This paper describes the results of conformal radiotherapy using different target volume.

Lung cancer is an important problem in oncology both worldwide and in Ukraine.

Despite the development and improvement of modern diagnostic equipment, the majority of patients the disease detected in advanced stages, when the radical surgical treatment becomes limited, whereas the improvement of conservative treatments, such as chemotherapy and radiation therapy, are of particular relevance

The purpose of this work – improving the efficiency of conformal radiotherapy in sequential chemoradiation therapy by optimizing the choice of irradiation volume.

All patients were examined and divided into two groups: planning irradiation volume by CT to special treatment, and planning irradiation volume on CT after 2–3 cycles after chemotherapy. All patients received radiotherapy in linear accelerator Clinac 600 C classical fractionation of a single dose of 2 Gy (1 time per day, 5 times a week) to a total dose of 60 Gy. Radiation therapy consisted of two phases: the first phase were irradiated mediastinal lymph nodes and the primary site to the total focal dose of 40 Gy, after an interval of 2 weeks the second phase was conducted with the primary focus radiation to 60 Gy.

The results of treatment were assessed tolerability of treatment in the form of radiation reactions on the part of the esophagus, lung, blood system and the degree of objective response during CT after 3 months.

In a clinical study found that exposure to a linear accelerator mode classical fractionation NSCLC patients using irradiation volume, which was formed according to KT conducted after chemotherapy, increases the frequency of positive objective response compared with the volume of exposure data for KT to special treatment. In this case, the positive effect of radiation treatment in all groups studied is accompanied by improved quality of life of patients. Moreover, when conducted according to the irradiation target volume after chemotherapy, the reaction was not observed healthy lung tissue, and the frequency decreased radial esophagitis 3 times according immediate data. Hematologic reactions (I degree) does not interfere with completion of the radiation treatment in full. Thus, the tolerance of the test volume irradiation should be considered satisfactory according to the follow-up visit at 3 months. But we need to continue research to assess the immediate results.

Key words: *non-small-cell lung cancer; conformal radiotherapy; chemoradiation treatment; Clinac 600 C.*

Рецензенти: *Томілін Ю. А., д-р біол. наук, професор;
Григор'єва Л. І., д-р біол. наук, професор.*

© Старенький В. П., Сухіна О. М.,
Білозор Н. В., Карвасарська В. В., 2015

Дата надходження статті до редколегії 08.04.2015