

И.И. Минайло

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова, Минск, Беларусь

Индивидуализация лучевого лечения пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Individualization of radiation therapy in patients with squamous cell lung cancer

Summary. The work deals with development of the model of prospective individual prognosis of the tumor response to radiation therapy with determining the prognostic class of every new patient. A new approach to solving this task was proposed: to work out a method of determining individual tumor radiosensitivity considering the fact that the only absolute criterion of the tumor radiosensitivity is the degree of its response to radiotherapy.

Key words: radiation therapy, lung cancer, individual prognosis, radiosensitivity.

Резюме. Работа посвящена разработке модели проспективного индивидуального прогнозирования в отношении опухоли на променевое лечение с определением принадлежности каждого нового пациента до определенного прогностического класса. Запропоновано новый подход к решению данной задачи: разработать способ определения индивидуальной радиочувствительности опухоли, зная наперед известный факт, что единственным абсолютным критерием радиочувствительности опухоли в клинике является степень ее реакции на променевый эффект.

Ключевые слова: променевая терапия, рак легкого, индивидуальное прогнозирование, радиочувствительность.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак легкого, индивидуальное прогнозирование, радиочувствительность.

Неуклонный ежегодный рост числа онкологических заболеваний в мире и в Республике Беларусь характеризует проблему их лечения в качестве одной из наиболее актуальных проблем отечественного здравоохранения.

Рак легкого — распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование, занимает особое место и является одним из наиболее неблагоприятных онкологических заболеваний. По данным Международного агентства по изучению рака легкого, в мире ежегодно диагностируют около 1 миллиона новых случаев рака легкого, что составляет более 12% от числа всех выявляемых злокачественных новообразований. В 2011 году в Беларуси в структуре всех злокачественных новообразований опухоли трахеи, бронхов и легкого составили 9,7%, что занимает 1-е место (17,2%) среди заболевших злокачественными новообразованиями мужчин.

Большинство пациентов, страдающих раком легкого, к моменту установления диагноза являются неоперабельными вследствие значительной распространенности опухолевого процесса или наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. В связи с этим лучевая терапия является методом выбора при лечении неоперабельных пациентов с плоскоклеточным раком легкого. Отдаленные результаты лечения данной категории пациентов остаются неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость при этом заболевании составляет 5–7% [1–3].

Полученные в последние десятилетия новые радиобиологические данные определили пути дальнейшего совершенствования как собственно лучевого компонента, так и всего комплекса консервативных терапевтических мероприятий при плоскоклеточном раке легкого. Разработка

высокоэффективных способов лучевого воздействия обеспечила решение важных задач проблемы повышения повреждающего противоопухолевого эффекта облучения. Однако разрабатываемые и уже используемые методики лучевого и химиолучевого лечения неоперабельных пациентов, страдающих плоскоклеточным раком легкого, далеко не всегда оказываются адекватными для каждого даже из однотипной категории пациентов [4, 5].

Клиническая практика показывает, что у разных пациентов злокачественные опухоли одного морфологического типа, размера и локализации не одинаково реагируют на лучевое воздействие, что проявляется разной степенью их резорбции — от полного излечения до прогрессирования во время лечения. Очевидно, что местно-регионарный ответ опухолей в определенной степени зависит от их радиочувствительности. Знание этого параметра до начала лучевой терапии должно явиться ступенью к индивидуализации лечения онкологических пациентов — как по выбору величин доз излучения, их временного распределения, так и по назначению радиомодификаторов, лекарственных противоопухолевых препаратов [4, 5].

Разработка прогноза эффективности лучевого лечения опухолей представляет существенный интерес, так как от него зависит выбор тактики лечения опухолей многих локализаций и степень индивидуализации специального лечения. Прогностические факторы играют немаловажную роль в понимании патогенеза рака, прогнозировании исхода заболевания и сравнении результатов лечения. Их используют с целью выборки однородных популяций пациентов, определения подгрупп с неблагоприятным исходом и планирования стратегии наблюдений.

Целью нашего исследования было повысить эффективность лучевой терапии неоперабельных пациентов, страдающих плоскоклеточным раком легкого на основе определения индивидуальной радиочувствительности опухоли.

Исследование включались пациенты с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком легкого, распространенностью опухолевого процесса T1–4N0–3M0, при отказе пациента или наличии противопоказаний к хирургическому лечению (низкие функциональные резервы, сопутствующие заболевания).

Лучевая терапия осуществлялась по стандартизированной методике: все 383 пациента (мужского пола) получили лучевую терапию по радикальной программе с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения в два этапа (с 3–4 недельным перерывом в середине лечения) и подведением суммарной очаговой дозы на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования, изоэквивалентной 64–66 Гр. Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических аппаратах «Рокус» либо линейных ускорителях: линейном ускорителе электронов «ЛУЭ–25» либо бетатроне тормозным излучением соответственно 20 и 42 МВ. Всем пациентам проводилась предлучевая подготовка с центрацией полей облучения на рентген-топометрическом симуляторе Simulix, с включением в объем облучения первичной опухоли и зон регионарного метастазирования.

Сведения, полученные о пациентах, опухолях, методе лечения и его исходе, были сформированы в виде электронной базы данных и послужили материалом для разработки перечня критериев с целью определения индивидуальной радиочувствительности опухоли.

Классообразующим признаком являлась степень резорбции опухоли, определяемая через 1–1,5 месяца после завершения лучевого лечения. Объективный эффект лучевой терапии оценивался по степени резорбции опухоли с

помощью рентгенограмм и томограмм с учетом данных бронхоскопического и морфологического исследований до начала лечения и через 1–1,5 месяца после его завершения. Объективный эффект считался полным, если у пациента по окончании и в течение последующих 4 недель не было клинических, бронхоскопических и морфологических признаков опухолевого роста или метастазов. Эффект считался частичным, если опухоль уменьшалась более, чем на 50% от ее исходных размеров и эти размеры сохранялись (не увеличиваясь) в течение не менее 4 недель, при этом не появилось новых опухолевых очагов. Незначительный эффект от лечения регистрировался при уменьшении опухоли на 25–50%, при отсутствии новых очагов опухолевого роста. Прогрессирование констатировалось при увеличении размеров опухоли на 25 или более процентов, а также при появлении новых опухолевых очагов.

Был проведен многофакторный анализ изучаемых параметров для оценки их весовой значимости в индивидуальном прогнозировании ответа опухоли на лучевое воздействие. В качестве наиболее информативных для разделения классов или имеющих прогностическую ценность при оценке радиочувствительности плоскоклеточного рака легкого были выявлены следующие 11 признаков: поражение бронха или доли бронха, проходимость бронха, ателектаз, размер опухоли, стадия, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, СОЭ.

В качестве прогностического правила использовалась линейная дискриминантная функция Фишера (ЛДФ): наблюдение принадлежит тому классу, для которого значение ЛДФ максимально [6, 7]. Выбор этого метода объясняется рядом преимуществ ЛДФ: ЛДФ устойчива к нарушению ряда допущений ДА; величина стандартизованных коэффициентов ЛДФ позволяет понять и интерпретировать различия между классами; проекции обучающей выборки на ЛДФ могут быть изучены графически; алгоритмы вычисления ЛДФ реализованы во многих известных статистических пакетах программ. В этом случае прогностическое правило формулировалось следующим образом: пациент относится к тому классу, для которого значение К больше:

если $K_1 > K_2$, то пациент относится к классу 1 — с предполагаемой полной (100%) постлучевой резорбцией опухоли,

если $K_2 > K_1$, то пациент относится к классу 2 — с предполагаемой неполной постлучевой резорбцией опухоли.

Разработанная модель прогнозирования реакции плоскоклеточного рака легкого на лучевое лечение обеспечила правильность прогнозирования в 85,9% случаев.

Исследования показали принципиальную возможность создания модели определения индивидуальной радиочувствительности плоскоклеточного рака легкого.

На основании многофакторного анализа для оценки весовой значимости изучаемых параметров в индивидуальном прогнозировании ответа плоскоклеточного рака легкого на лучевое воздействие было выделено 11 прогностически значимых параметров с последующим определением прогностически значимых классов.

Оптимизация и индивидуализация лучевого лечения применительно к каждому конкретному пациенту является задачей первостепенной важности, это путь к повышению эффективности терапии, выделению группы пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания, предохранению от осложнений при проведении неоправданных курсов специального лечения.

Литература

1. Трахтенберг А.Х., Чисов В.И. Клиническая пульмонология. — М.: Гэотар медицина, 2000. — 600 с.

2. Голдобенко Г.В. Проблемы радиационной онкологии. — М.: МАКС Пресс, 2002. — 126 с.
3. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 361–365.
4. Basaki K., Abe Y., Aoki M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* — 2006. — Vol. 64. — P. 449–454.
5. Саенко А.С., Замулаева И.А. // *Вопр. онкол.* — 1995. — № 5. — С. 70.
6. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. // *Приклад. статист.* — М., 1983. — 607 с.
7. Айламазян А.К., Осипов Г.С. // *Информацион. технол.* — 1997. — № 10. — С. 34–39.

И.И. Минайло, Н.А. Артемова

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Современная высокотехнологическая лучевая терапия

Modern high technology radiation therapy

Summary. Creation of highly effective departments of radiation therapy equipped with modern radiotherapy facilities, qualified medical and technical staff using up-to-date methods of radiation therapy will allow to improve the results of cancer treatment. Realization of all tasks can expand the possibilities of radiation therapy and allow to answer the needs of cancer patients in the means of radiation therapy.

Key words: radiation therapy, modern technologies.

Резюме. Створення високоефективних відділень променевої терапії, укомплектованих сучасним радіотерапевтичним устаткуванням, кваліфікованим медичним та інженерно-технічним персоналом, із застосуванням найсучасніших методів радіотерапії, дозволить підвищити результати лікування раку. Реалізація всіх напрямків розширити можливості застосування променевої терапії і дозволить забезпечити потребу онкологічних пацієнтів у засобах променевого лікування.

Ключові слова: променева терапія, сучасні технології.

Ключевые слова: лучевая терапия, современные технологии.

В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) прочно заняла ведущее место в качестве консервативного средства локального воздействия на первичную опухоль и метастатические очаги. По оценкам международных экспертов до 40–50% пациентов со злокачественными новообразованиями потенциально излечимы, причем не менее 18% — с помощью лучевой терапии. Результат ЛТ зависит от величины доз ионизирующего излучения, их временного распределения, назначения радиомодификаторов, лекарственных противоопухолевых препаратов, а также радиочувствительности опухоли. Адекватное использование лучевого метода лечения привело к значительному повышению частоты локорегионарного опухолевого ответа, увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями.

Техническое усовершенствование радиотерапевтического оборудования, развитие клинической дозиметрии, разработка методик предлучевой топометрии и ЛТ, явились основой повышения эффективности лучевого лечения злокачественных новообразований.

Сегодня ЛТ в онкологии представляет собой сложную технологическую цепочку, основная задача которой состоит в подведении к опухоли канцерцидной дозы при