

Н.О. Артамонова, Г.В. Кулініч, Л.О. Гайсенюк,
О.В. Масіч, Ю.В. Павліченко

ДУ Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Сучасний стан проблеми променевих ушкоджень легенів: наукометричний аналіз

Contemporary state of the problem of radiation lesions of the lungs: scientometric analysis

Summary. Scientometric analysis of the contemporary state and prospects of development of the problem of lung radiation lesion allowed to prove its urgency. But among separate questions, the most important is solving the problem of lung radiation toxicity. The majority of publications about clinical trials suggest about a constant search for new means of prevention and treatment. It was established that the information search efficacy about lung radiation lesions depended on the adequate use of term corpus of PubMed database.

Key words: scientometric analysis, radiation fibrosis of the lungs, radiation pneumonitis, radiation toxicity of the lungs, radiation lesions of the lungs.

Резюме. Проведення наукометричного аналізу сучасного стану та перспектив розвитку проблеми лучевих пошкоджень легких дозволило підтвердити її високу актуальність. Однак серед окремих питань найбільш актуальним є вирішення проблеми радіаційної токсичності легких. Більшість публікацій про клінічні випробування свідчать про постійний пошук нових засобів профілактики та лікування. Установлено, що ефективність пошуку інформації про нові засоби профілактики та лікування залежить від належного використання термінологічного апарату БД PubMed.

Ключові слова: наукометричний аналіз, лучевий фіброз легких, лучевий пневмоніт, лучева токсичність легких, лучеві пошкодження легких.

Ключові слова: наукометричний аналіз, променеві фібрози легень, променеві пневмоніти, променева токсичність легень, променеві ушкодження легень.

Застосування променевої терапії (ПТ) у комбінованому комплексному лікуванні онкологічних хворих тепер досить повно методично обґрунтоване. Сучасна ПТ передбачає застосування досить великих доз опромінення, які переважно дорівнюють толерантним — щодо окремих органів і тканин (50–74 Гр).

Оскільки легені мають відносно низький рівень толерантності (35–40 Гр), то використання більших доз опромінення зумовлює характер променевих ускладнень (ПУ). Так, ПУ терапії легень не буває у пацієнтів, які отримали сумарну осередкову дозу (СОД) менше 30 Гр, при дозах опромінення 30–35 Гр вони нечисленні, понад 40 Гр — досить поширені. За даними різних авторів, частість виникнення ПУ становить 15–62%.

Багато досліджень пов'язано з оцінкою окремого радіологічного впливу та спільної дії радіологічного й хемотерапевтичного лікування.

Метою статті стала оцінка сучасного стану і перспектив розвитку проблеми променевих ушкоджень легенів.

Для вивчення цієї проблеми використано наукометричний метод оцінки світового потоку наукової інформації. Як джерело останньої було використано міжнародний електронний ресурс PubMed за 1999–2010 рр. Цей ресурс обрано як найвідоміший, що містить спеціалізовану науково-медичну інформацію за різними типами наукових статей. Пошук проводили за термінами (ключовими) з обме-

женням по роках (10 років), лише Humans, а також за зус-трічальністю терміну в Title/Abstract. Відображення тематичного поля PubMed дозволило виділити зони інтенсивного дослідження питань з ускладнень променевої терапії легенів. Варто зазначити, що інформаційно-пошукова система PubMed має свої особливості не лише за тематичним охопленням інформації, але й з низки інших показників. Незважаючи на те, що PubMed дає можливість проводити пошук лише статей, можна також здійснити уточнення пошукової ділянки інтересу за різними типами.

У переліку «типів статей» в PubMed наведено 56 найменувань, зокрема: огляди, порівняльні дослідження, опис клінічного випадку, оцінне дослідження, рандомізовані клінічні і багатоцентрові дослідження, мета-аналіз, клінічні випробування, листи, лекції, керівництва і т.ін. (рис. 1). Чимало з них за темою дослідження займають клінічні випробування (31 %) та огляди (18 %), значно менше порівняльних (9 %), рандомізованих та багатоцентрових досліджень (по 7 % кожного). Втім у пошуку за необхідним типом статті слід враховувати, що при індексації перелічують кілька їх типів, наприклад, скрізь присутня «журнальна стаття» з додаванням «оглядова стаття» або «лекція» тощо. Більшість публікацій стосовно клінічних випробувань свідчать про постійний пошук нових засобів профілактики та лікування ПУ легенів.

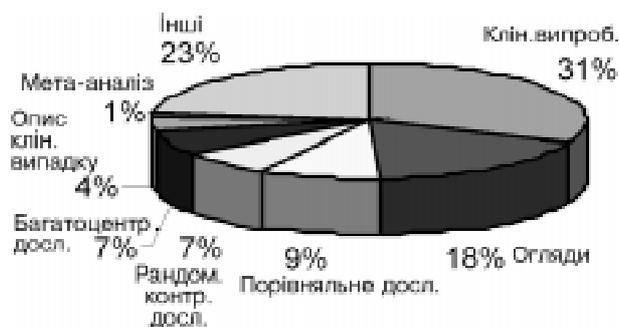


Рис. 1. Розподіл публікацій у PubMed за видом статей

Для ефективнішого проведення пошуку з питань ПУ легенів було досліджено термінологічний апарат, який відображено у спеціалізованому MeSH-словнику PubMed. Завдяки цьому встановлено, що публікації реферуються за такими ключовими термінами, як «променеві фібрози легенів (radiation fibrosis lung)», «променеві пневмоніти (ПП) (radiation pneumonitis lung)», «лікування ПП (radiation pneumonitis treatment)», «променева токсичність легенів (radiation toxicity lung)», «променеві ушкодження легенів (lung radiation injury)» та ін. (рис. 2).

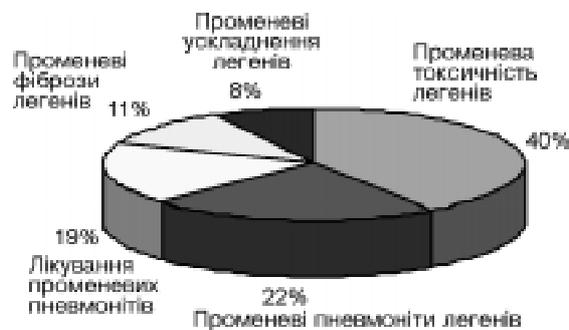


Рис. 2. Розподіл публікацій у PubMed за тематикою

Кількісний аналіз публікацій за тематикою дозволив їх систематизувати за напрямками: променевий токсичний

вплив на легені (40 %); променеві пневмоніти легенів (22 %); лікування ПП (19 %); променеві фібрози (11 %) та променеві ускладнення легенів (8 %).

Значні відмінності в частоті розвитку ПУ пов'язані з недостатньою оцінкою результатів ретроспективних досліджень, тобто коли не враховують наявності [1, 2]:

неспецифічного симптому гострого пневмоніту (вкорочення дихання і кашель без помірної гарячки чи з нею), який помилково відносять до симптомів з боку серцево-судинної системи чи синдрому дихальних розладів, не пов'язаних із ПТ;

безсимптомного перебігу ПП за рентгенологічними змінами;

обліку (реєстрації) ПП у пацієнтів, що помирали до їх можливого розвитку.

Все це викривляє істинну картину виникнення ПП. Та попри це, частість розвитку ускладнень зумовлена деякими специфічними причинами, зокрема:

широким використанням комплексних методів лікування та застосуванням променевої й хемотерапії, а також інших засобів, здатних модифікувати радіоуражуваність тканини легень;

впровадженням інтенсифікованих методів ПТ;

розширенням показань до ПТ при місцево-дисемінованих онкопроцесах;

загальним збільшенням термінів виживаності пацієнтів, що сприяє прояву променевої патології пізнього типу, зокрема променевого фіброзу легень.

Після опромінювання легені спостерігається перша, на диво швидка, відповідь — ураження альвеолярних клітин типу II і раннє скорочення синтезу сурфактанту. Внаслідок цього підвищується поверхневе натягнення та спадіння стінок альвеол. Ці дві події відбуваються протягом хвилини/години і не мають ознак прояву за клінічними і радіографічними ознаками. Якщо провести біопсію легені, гістопатологічні зміни виявлені не будуть і при звичайній (світловій) мікроскопії, але ультраструктурні зміни виявлятимуться з драматичною частотою. Важливим патогенетичним ланцюгом механізму розвитку ПУ легень є також стійке порушення будови та функції капілярів, що призводить до тривалого альвеолярно-капілярного блоку, порушення оксигенації крові, супроводжуваного загальною тканинною гіпоксією та гіпертензією в малому колі кровообігу. Фіброзне стовщення стінок дрібних судин і капілярів призводить до звуження їх просвіту, утворення тромбів, набухання, десквамації та проліферації ендотелію. У великих судинах розвиваються стовщення та набряк інтими: зони атероматозу і кальцинозу, осередки гіалінозу та фібриноїдного некрозу стінки. Зазначені процеси три-

вають 1–3 місяці (латентний період, що передує симптомному періоду).

Серед ПУ легень прийнято виділяти променеві пульмоніти і фібрози, які клінічно та патогенетично є різними видами патології. Перший розвивається, як правило, в термін 1–3–6 місяців після курсу ПТ і є, по суті, специфічною реакцією легеневої тканини на опромінення. Можливий безсимптомний перебіг ПП визначається виключно рентгенологічними ознаками, і має тенденцію до оборотного розвитку у термін 6–12 місяців. Клінічні симптоми дихальної недостатності проявляються починаючи з другого ступеня ПП [3].

Променевий фіброз виявляється за 6–12 місяців після ПТ, в основному задишкою, дис-і тахіпноею, кашлем. Тенденція до регресії відсутня, перебіг порушень дихальної функції хронічний. Визнано, що променевий пульмоніт — це гостра, а променевий фіброз — хронічна фаза одного процесу.

У наукових і клінічних дослідженнях виділяють випадки ранніх пульмонітів, які проявляються відразу після закінчення ПТ і в наступні 3 місяці. При використанні хемотерапії (ХТ) і операції, як і при тотальному опроміненні легень, реакції можуть розвиватися під час опромінювання [4].

Відмінності в інтенсивності гострих та пізніх ефектів і відсутність можливості прогнозування терміну маніфестації пізніх ушкоджень потребують від радіаційних онкологів усвідомлення необхідності ретельного спостереження за хворими протягом тривалого часу. Донедавна в питаннях класифікації ПУ стандартизація підходів була практично відсутня.

Спроби створення систем аналізу та оцінки ПУ привели до появи ряду національних і міжнародних класифікацій, кожна з яких мала низку переваг та недоліків: рекомендацій ВООЗ (К79, 1981), Європейської системи, франко-італійської школи, загальних критеріїв токсичності (СТС), рекомендованих Національним інститутом раку США.

Найадекватнішою на тепер є класифікація Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з дослідження та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995). Ці класифікації розроблені з урахуванням ранніх і пізніх клінічних проявів ПУ.

Ушкодження можна оцінювати за чотири- (наявність проявів I–IV ступеня) або шестибальною (0–V) шкалою з урахуванням ступеня тяжкості проявів ураження (I–IV). При цьому 0 означає відсутність змін, V — смерть хворого в результаті ПУ. Згідно з наведеною класифікацією, ушкодження I–III ступеня можна вважати променевими реакціями, а IV ступеня — ускладненнями [5].

Таблиця 1

Класифікація ранніх і пізніх променевих реакцій та ускладнень

Локалізація	Променеві реакції та ускладнення	
	ранні	пізні
Легені	Рідкий сухий кашель або задишка при фізичному навантаженні Постійний кашель, при якому потрібне призначення антитусивних препаратів; задишка при мінімальній навантаженні Виразений кашель, який не припиняється з призначенням наркотичних антитусивних препаратів або задишка у стані спокою; клінічні або рентгенологічні ознаки гострого пульмоніту; необхідність застосування кисню та стероїдів Виражена дихальна недостатність, необхідність допоміжної вентиляції легенів, застосування кисневої терапії	Відсутність або слабо виражені симптоми (сухий кашель), незначні рентгенологічні зміни в легенях Помірні явища фіброзу (нав'язливий кашель), субфебрильна температура тіла, помірно виражені рентгенологічні зміни в зоні опромінення Виразений променевий пневмофіброз, зміна рентгенологічної густини Виражена дихальна недостатність, необхідність допоміжної вентиляції легенів, оксигенотерапії

За даними Бондарука О.С., Шишкіної В.В., Пономарьова О.В., Медведєва В.Є., Іванкової В.С., класифікація ранніх і пізніх променеви реакцій та ускладнень має вигляд, наведений у табл. 1 [6].

На сьогоднішній день основним діагностичним методом залишається рентгенологічне дослідження з обов'язковим порівнянням рентгенограм після ПТ з вихідними, виконаними до лікування. На знімках можуть проявлятися різноманітні рентгенологічні ознаки: інфільтрати, затемнення легеневого рисунка, простори без повітря. Плевральні випоти зазвичай невеликі і збігаються з гострим пневмонітом. Можливий радіаційно-індукований перикардит. При виявленні змін у легенях слід вдаватися до КТ або МРТ-досліджень з метою підтвердження пневмонітів чи фіброзів.

Для терапії радіаційно-індукованого пневмоніту використовують [7]: глюкокортикостероїди; аерозольні інгаляції 1,0–1,5 %-вого водного розчину метилурацилу в 2 %-вому розчині натрію гідрокарбонату; інгаляції 10–20 % водного розчину димексиду; бронхолітики типу астмопенту; антигістамінні та препарати кальцію (глюконат, хлорид); антибіотики; імуномодулятори; для зниження тиску в системі легеневої артерії — еуфілін (в/в, в/м); антикоагулянти (фраксипарин); антиагреганти (диперидамол, кардіомагніл); протикашльові ненаркотичні і наркотичні препарати за відсутності протипоказань; дихальну гімнастику, кисневу терапію та ін.

Таким чином, проведений наукометричний аналіз наукових публікацій дозволив підтвердити високу актуальність цього напрямку у вивченні метаболізму пухлин і виявленні дійсної поширеності пухлинного процесу.

Більшість публікацій щодо клінічних випробовувань свідчать про постійний пошук нових засобів профілактики та лікування ПУ легенів. Ефективність проведення пошуку залежить від належного використання термінологічного апарату MeSH-словника PubMed. Серед ключових — терміни, зокрема, «променеви фібрози легенів», «променеви пневмоніти», «лікування ПП», «променева токсичність легенів», «променеви uszkodження легенів» і т. ін. Встановлено, що найактуальнішим напрямком є розв'язання проблем променевої токсичності на легені (40 %).

Література

1. Huang E.X., Hope A.J., Lindsay P.E. et al. // *Acta Oncol.* — 2011. — Vol. 50, № 1. — P. 51–60.
2. Kubo A., Osaki K., Kawanaka T. et al. // *J. Med. Invest.* — 2009. — Vol. 56, № 3–4. — P. 99–110.
3. Mazon R., Etienne-Mastroianni B. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 77, № 1. — P. 38–43.
4. Sasso G., Greco N., Murino P., Sasso F.S. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2010. — Vol. 32, № 7. — P. 264–267.
5. Куницкая В.И. Оценка лучевых повреждений легочной ткани при лечении рака легкого и лимфомы Ходжкина: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Уфа, 2009. — 28 с.
6. Бондарук О.С., Шишкіна В.В., Пономарьова О.В. та ін. // *Лікар. справа.* — 2003. — № 5–6. — С. 10–18.
7. Chopra R.R., Bogart J.A. // *Emerg. Med. Clin. North Am.* — 2009. — Vol. 27, № 2. — P. 293–310.

Н.А. Артемова, И.И. Минайло

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

Влияние суммарной дозы лучевой терапии на результаты лечения больных эпидермоидным раком легкого

The influence of total radiotherapy dose on the results of treatment for epidermoid lung cancer

Summary. Increase of total dose of radiation therapy up to 80–86 Gy in patients with epidermoid lung cancer, in whom complete tumor regression was not achieved after the main course of treatment at a total dose of 64–66 Gy, allowed to achieve complete regression in 51.2 % of the patients and increase survival rate: one-year - from 44.3 ± 3.0 to 63.4 ± 7.5 %, three-year - from 6.5 ± 1.6 to 13.1 ± 5.4 %, five year - from 2.8 ± 1.2 to 10.5 ± 4.9 %.

Key words: lung cancer, radiation therapy, tumor regression, survival.

Резюме. Збільшення сумарної дози променевої терапії до 80–86 Гр у хворих на епідермоїдний рак легені, в яких не вдалося досягти повної регресії пухлини після основного курсу опромінення в СОД 64–66 Гр, дозволило додатково у 51,2 % хворих отримати повну регресію та збільшити виживаність: однорічну — з 44,3 ± 3,0 до 63,4 ± 7,5 %, трирічну — з 6,5 ± 1,6 до 13,1 ± 5,4 %, п'ятирічну — з 2,8 ± 1,2 до 10,5 ± 4,9 %.

Ключові слова: рак легені, променева терапія, регресія пухлини, виживаність.

Ключевые слова: рак легкого, лучевая терапия, регрессия опухоли, выживаемость.

При анализе прогностических факторов у неоперабельных больных раком легкого (РЛ) установлено, что наряду со стадией заболевания, состоянием регионарных лимфатических узлов, гистологической структурой новообразования ведущую роль в исходе заболевания играет степень регрессии опухоли в результате лучевого лечения. Только достижение полной клинической регрессии, подтвержденной данными рентгеноэндоскопического и морфологического исследований, позволяет рассчитывать на излечение. Для достижения же полной клинической ремиссии зачастую необходимы относительно высокие суммарные опухолевые дозы ионизирующего излучения, выходящие за рамки общепринятых 60 Гр. Итоги исследования последних лет показали, что существует прямая зависимость локального контроля опухоли и выживаемости от суммарной очаговой дозы (СОД) [1–5].

В целом неудовлетворительные результаты лучевой терапии (ЛТ) связаны с фактической невозможностью подведения к опухолевому очагу необходимой тумороцидной дозы, которая составляет порядка 100 Гр, без нанесения значительного повреждения окружающим здоровым структурам и, прежде всего, легочной ткани и пищеводу.

Согласно рекомендациям рабочей группы ВОЗ, при ЛТ оценку риска осложнений целесообразно проводить в соответствии с современными радиобиологическими данными, которые позволяют сопоставить опухолевую дозу, необходимую для 90 %-й вероятности местного излечения, и толерантную дозу для здоровых тканей, дающую не более 5 %-ю вероятность лучевых повреждений в зависимости от гистологического строения опухолевой и здоро-