

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

СТОЛЯРОВА ОКСАНА ЮРІЇВНА

УДК 616.24-006-079-073.576.8-085.849.12

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІВ
(ЧИННИКИ РИЗИКУ НЕЕФЕКТИВНОСТІ, ПРОГНОЗУВАННЯ
УСКЛАДНЕНЬ, ЗНАЧЕННЯ ПУХЛИННИХ МАРКЕРІВ ТА
ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ)**

14.01.07 – онкологія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в державному закладі «Національний інститут раку» Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Колеснік Олена Олександрівна**, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, директор;

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Шевченко Анатолій Іванович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри онкології та онкохірургії;

доктор медичних наук, професор **Фецич Тарас Григорович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор **Чешук Валерій Євгенович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, професор кафедри онкології.

Захист відбудеться «___»_____2018 року о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 в національному інституті раку МОЗ України (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного інституту раку МОЗ України (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «___»_____2018 року.

Вчений секретар
спеціалізованої ради

С.О.Родзаєвський.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак легені (РЛ) займає перше місце в структурі онкологічної захворюваності (~12-15 %) і є однією з провідних причин смерті (15-20 %) (Бондар Г. В. та ін., 2015; Муфазалов Ф. Ф., Шарипова Н. С., 2015; Kukulj S. et al., 2014; Cenicerros L. et al., 2015; Grądalska-Lampart M. et al., 2017). Поширеність РЛ серед чоловіків складає 60-65 на 100 тис населення, а серед жінок ~30 на 100 тис, причому, ці показники щорічно зростають (Zhou C., 2014). Серед жінок рівень захворюваності на РЛ за останнє десятиліття збільшився майже в 3 рази (Molina A. J. et al., 2015), зросли й показники смертності (Vanthomme K. et al., 2015). Разом з підвищенням чисельності хворих жінок спостерігається статевий диморфізм перебігу РЛ (Lumachi F. et al., 2015; Ulas A. et al., 2016). За прогнозами до 2020 року співвідношення поширеності РЛ у світі змінюватиметься на користь збільшення жінок й зменшення чоловіків (Olajide O. O. et al., 2015). Кожний четвертий серед загальної кількості знову зареєстрованих онкологічних хворих і кожен третій померлий – це хворі на РЛ (Бычков М. Б., 2013; Molassiotis A. et al., 2015).

Співвідношення недрібноклітинного та дрібноклітинного РЛ у випадках уперше виявлених пухлин складає 3:1-5:1 (Демидова И. А. и др., 2015; Siva S. et al., 2014; Ma Y. et al., 2015; Moschini I. et al., 2015). Прогноз перебігу РЛ і відповідна своєчасна корекція променевої терапії (ПТ) являють собою підґрунтя для підвищення ефективності лікування та виживаності хворих, а пошук нових підходів до прогнозування результатів ПТ є актуальним завданням сучасної онкології (Fan X. et al., 2015). Потрібне подальше удосконалення лабораторних прогностичних критеріїв відносно різних методів комбінованої радіохіміотерапії хворих на РЛ (Neal J. W. et al., 2015; Xie D. et al., 2015). При РЛ є відносно надійними прогностичними чинниками рівні в крові трансформуючого фактору зростання (TGF) β 1, судинного ендотеліального фактору зростання (VEGF), С-реактивного протеїну (CRP), α 2-макроглобуліну (α 2MG), фібронектину (FN), активності матриксних металопротеїназ (Kim J. et al., 2014; Kang Y., 2015; Kawashima M. et al., 2015; Lin Q. et al., 2015; Munoz-Esquerre M. et al., 2015; Shiels M. S. et al., 2015; Zegers C. M. et al., 2015; Zhou T. et al., 2015). Метастазування РЛ в кістки супроводжується збільшенням вмісту в крові остеопонтину (OP) та остеокальцину (OC) (Ayran A. K. et al., 2015; Sun B., Zhang Z., 2015). На пухлинне пошкодження тканин легенів першою реагує ендотеліальна функція судин (ЕФС) з втягуванням в процес молекул клітинної адгезії (Поліщук Л. З. та ін., 2011; Климова Е. М. и др., 2013; Карвасарська В. В. та ін., 2015).

Тривалість безрецидивного періоду та 3- й 5-річна виживаність є головними критеріями ефективності допомоги пацієнтам з РЛ (Abdoli G. et al., 2015). ПТ істотно покращує результати лікування (Page B. R. et al., 2014;

Larson S. M. et al., 2015; Safi S. et al., 2015) і використовується у 50-80 % від загальної кількості пацієнтів із РЛ (Chen X. et al., 2014; Datta N. R. et al., 2014; Ricardi U. et al., 2015), але надійних маркерів, що дозволяють прогнозувати ефективність радіотерапії при РЛ, не існує (Wallerek S., Sørensen J. B., 2015; Zhang H. et al., 2015). Чимала кількість резистентних осіб з РЛ до ПТ (Lian C. et al., 2015; Shen B. et al., 2015) і випадків ускладнень такого лікування (Хворостенко М. І. та ін., 2014; Oh J. H. et al., 2011; Khalil A. A. et al., 2015; Pollock S. et al., 2015) вимагають вдосконалення підходів до радіотерапії.

Останнім часом розглядається роль позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для візуалізації РЛ і контролю за результатами лікування (Miljić D. et al., 2017), а також задля з'ясування оптимального формату в процесі планування ПТ (Erak M. D. et al., 2016; De Ruyscher D. et al., 2017; Prathipati A. et al., 2017). Використовуючи ПЕТ з фтор-дегідроглюкозою (ПЕТ-¹⁸F-ДГ) при визначенні тактики ПТ, псевдонегативні результати зводяться до мінімуму внаслідок включення в зону опромінення будь-якої підозрілої тканини легені (Ashley Cox R. et al., 2017; Riegler G. et al., 2017).

ПТ РЛ завжди повинна відповідати головній вимозі – високому співвідношенню показника «ефективність/безпека» (Chang J. Y., 2015). У зв'язку з цим потрібна подальша розробка надійних критеріїв прогнозування ефективності лікування і можливих ускладнень променевої терапії у такої категорії хворих (Kong F. M., Wang S., 2015; Slotman B. J., van Tinteren H., 2015). Є необхідність вдосконалення індивідуальної медичної технології ПТ РЛ, що спрямована на підвищення її клінічних можливостей та зменшення кількості ймовірних ускладнень (Siva S. et al., 2014).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного інституту раку МОЗ України і є фрагментом теми «Нові підходи та методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (№ держреєстрації 0118U003728), а також теми Донецького національного медичного університету МОЗ України «Обґрунтувати, розробити і впровадити медичну технологію ранньої діагностики та ефективних методів лікування захворювань з урахуванням гендерних й вікових особливостей в різних екологічних регіонах» (№ держреєстрації 0116U004057), в яких здобувач була співвиконавцем.

Мета дослідження: підвищити ефективність ПТ хворих на РЛ і розробити прогностичні критерії перебігу захворювання та можливих ускладнень лікування. В зв'язку з цим поставлено наступні **завдання:**

1. Вивчити статеий диморфізм перебігу дрібноклітинного і недрібноклітинного (аденокарциноми, плоскоклітинної й крупноклітинної карциноми) РЛ різних локалізацій, форми (центральна, периферична) та стадії захворювання, визначити гендерні особливості ускладнень основного патологічного процесу, виділити прогностичні критерії.

2. Дослідити характер метастазування різних варіантів РЛ в кістково-суглобовий апарат, проаналізувати зв'язок з окремими параметрами перебігу основного пухлинного процесу та маркерами кісткового метаболізму (ОС,

ОР), визначити вплив на виживаність хворих, виділити прогностичні критерії.

3. Оцінити характер метастазування різних варіантів РЛ в головний мозок, проаналізувати зв'язок такої «мозкової форми» захворювання з окремими параметрами перебігу основного пухлинного процесу та виживаність хворих, виділити прогностичні критерії.

4. Визначити характер метастазування різних варіантів РЛ в сечовидільну систему, оцінити зв'язок з ускладненнями лікування з боку нирок коморбідної нефрологічної патології та виживаність хворих, виділити прогностичні критерії.

5. Встановити зв'язок виживаності хворих із різними варіантами перебігу РЛ з наявністю супутньої патології органів травлення, визначити характер метастазування пухлини в печінку, кишечник та підшлункову залозу, а також ускладнення лікування з боку травної системи, виділити прогностичні критерії.

6. Оцінити 3-5-річну виживаність хворих на РЛ і довготривалість життя пацієнтів на тлі радикальної й паліативної ПТ в залежності від різних методів опромінювання (локалізація, потужність) та в поєднанні з хіміотерапією (ХТ), враховуючи характер використаних груп протипухлинних препаратів, визначити найбільш оптимальні підходи до використання доз опромінювання і медикаментозних засобів, виділити прогностичні критерії.

7. Вивчити значимість ПЕТ-¹⁸F-ДГ для підвищення лікувальних можливостей ПТ та опосередкованого зменшення частоти її ускладнень.

8. З'ясувати характер ускладнень ПТ у хворих на РЛ з урахуванням різної методології опромінювання та фонової ХТ, визначити вплив побічних дій лікування на загальні його результати та найбільш оптимальні підходи до використання ПТ в комбінації з хіміотерапевтичними засобами, виділити прогностичні критерії.

9. Дослідити в крові хворих з різними варіантами перебігу РЛ рівень пухлинних маркерів (TGFβ1, VEGF, ОС, ОР, CRP, FN, α2MG), оцінити їх значимість для прогнозування ефективності ПТ і розвитку ускладнень, виділити прогнозпозитивні та прогнознегативні критерії.

10. Проаналізувати стан адсорбційно-реологічних властивостей крові – АРВК (показники об'ємної в'язкості – VV, поверхневих в'язкості – SV, пружності – SE, натягу – ST, часу релаксації – TR, модуля в'язкоеластичності – VE) у хворих із різними варіантами перебігу РЛ, визначити їх вплив на результати ПТ, оцінити ступінь можливостей прогнозування ефективності лікувальних заходів і розвитку ускладнень опромінювання, виділити прогностичні критерії.

11. Встановити за вмістом в крові VEGF, ендотеліну-1 (ET1), тромбоксану-A2 (TxA2), гомоцистеїну (HCys), простацикліну (Pgl2), циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP), нітритів (NO₂), E- й P-селектину (Esel, Psel) стан ЕФС у хворих із різними варіантами перебігу РЛ, оцінити вплив показників на результати ПТ, ступінь можливостей прогнозування ефективності лікувальних заходів та розвитку ускладнень.

Об'єкт дослідження: ефективність ПТ та її ускладнення у хворих із різними варіантами перебігу РЛ.

Предмет дослідження: статевий диморфізм дрібноклітинного і недрібноклітинного (аденокарциноми, плоскоклітинної й крупноклітинної карциноми) РЛ різних локалізацій, форми (центральна, периферійна) та стадії захворювання (IA-IV), гендерні особливості характеру метастазування та окремих клінічних ознак перебігу первинної пухлини, рівень в крові пухлинних маркерів (TGF β 1, VEGF, ОС, ОР, CRP, FN, α 2MG), зміни ЕФС (показники ET1, VEGF, TxA2, HCys, PGI2, cGMP, NO₂, ESe1, PSe1), стан АРВК (параметри VV, SV, SE, ST, TR, VE) при різних варіантах РЛ, 3-5-річна виживаність таких хворих і обернені кумулятивні її частки на тлі радикальної й паліативної ізольованої ПТ та комбінованої з ХТ, характер їх ускладнень, значущість ПЕТ/КТ при виконанні ПТ, зв'язок ефективності та побічних дій лікувальних заходів з вихідними параметрами пухлинних маркерів, ЕФС й АРВК, оптимальна методологія протоколів ПТ, прогностичні критерії.

Методи дослідження: загальноклінічні (фізичне обстеження, визначення форми, стадії, ступеня тяжкості та характеру метастазування пухлинного процесу, оцінка виживаності хворих), рентгенологічні (звичайна рентгенографія, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія легенів, кісток, головного мозку, внутрішніх органів, ПЕТ-¹⁸F-ДГ легенів та лімфатичних вузлів середостіння), ультразвуковий (сонографія лімфатичних вузлів, щитоподібної залози, суглобів, внутрішніх органів), бронхоскопічний, електрофізіологічний (електрокардіографія), морфологічний (оцінка клітинного варіанту пухлини), біохімічний (дослідження в крові концентрацій CRP, FN, α 2MG), біофізичний (рівень VV), імуноферментний (визначення в крові вмісту VEGF, ET1, TxA2, HCys, PGI2, ESe1, Pse1, TGF β 1, ОС, ОР), фізико-хімічний (оцінка параметрів SV, SE, ST, TR, VE), статистичні (непараметричний, кореляційний, одно- і багатofакторний дисперсійний комп'ютерний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено гендерні особливості окремих ускладнень пухлинного процесу при різних клініко-гістологічних варіантах перебігу РЛ, метастазування в лімфатичні вузли, головний мозок, кістки та внутрішні органи в контексті з рівнем пухлинних маркерів, параметрів АРВК та ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС), вперше з'ясовано статевий диморфізм зв'язку характеру метастазів при РЛ в окремі кістки та суглоби з рівнем в крові ОС та ОР, визначено коморбідні захворювання, від яких залежать особливості перебігу й метастазування РЛ, а також виживаність хворих, вперше доведено роль порушень ЕФС та АРВК в патогенетичних побудовах окремих складових РЛ, виділено негативні клініко-лабораторні чинники (в тому числі ятрогенні, обумовлені ПТ), що впливають на виживаність хворих з різними варіантами РЛ і довготривалість їх життя, встановлено чинники ізольованої ПТ (потужність, спрямованість на первинний пухлинний процес й метастази) та комбінованої з ХТ, в тому числі групи протипухлинних препаратів і їх дози,

від яких залежать розвиток й характер ускладнень лікування, виживаність пацієнтів, вперше продемонстровано зменшення ускладнень ПТ після цілеспрямованого використання ПЕТ і комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено оптимальну медичну технологію ПТ з використанням ПЕТ/КТ, здатну підвищити якість лікування хворих при різних варіантах перебігу РЛ, в тому числі вдосконалити супутню ХТ на тлі радіотерапії, при цьому за даними клінічного і лабораторного дослідження пухлинних маркерів, параметрів АРВК та ЕФС виділено чинники, що дозволять покращити якість діагностики окремих проявів РЛ та прогнозувати його перебіг, а також обґрунтувати прогнозпозитивні й прогнознегативні критерії розвитку ускладнень ПТ.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність Національного інституту раку МОЗ України (м. Київ), ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України (м. Київ), КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер» (м. Дніпро), КЗ «Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер» (м. Ужгород), КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер», клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), КНП «Обласний центр онкології» (м. Харків), КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер», Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру (Подільського регіонального центру онкології), Київського міського клінічного онкологічного центру, КЛПУ «Краматорський міський клінічний онкологічний диспансер», КЛПУ «Міський міжрайонний онкологічний диспансер м. Маріуполь», КУ «Мелітопольський міський онкологічний диспансер», а також в педагогічний процес кафедри онкології і радіології Донецького національного медичного університету (м. Лиман).

Особистий внесок здобувача. Внесок здобувача в отриманні результати досліджень є основним і полягає в розробці наукової концепції дисертації, виконанні патентного пошуку, аналізі літературних джерел за проблемою та даних архівного матеріалу, доборі хворих на РЛ, формуванні комп'ютерної бази даних, власноручного проведення ПТ, у тому числі після ПЕТ-¹⁸F-ДГ. Автор самостійно виконувала різні програми ПТ на первинну пухлину й віддалені метастази, розробила критерії, що дозволяють прогнозувати перебіг хвороби і ускладнення радіохіміотерапії, особисто виконала статистичну обробку результатів та впровадження їх в практику. У наукових працях, які опубліковані у співавторстві, подано фактичний матеріал досліджень здобувача, не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлено і обговорено на засіданні Вченої ради Національного інституту раку МОЗ України (грудень, 2017), на XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016), VII національному конгресі ревматологів України (Київ, 2017), V з'їзді нефрологів України (Вінниця, 2017), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Мінімальна залишкова хвороба при солідних пухлинах» (Київ, 2015), «Хронічні неінфекційні

захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (Харків, 2015), «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2016), «Профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (Харків, 2016), «Урологія, андрологія, нефрологія» (Харків, 2016), «Сучасні досягнення ядерної медицини» (Полтава, 2016), «Актуальні питання сучасної медицини» (Вінниця, 2017), «Університетська клініка: патологія суглобів з позицій поліпрофільного підходу» (Харків, 2017), «Актуальні питання діагностики та лікування пухлин грудної порожнини» (Вінниця, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 41 наукову працю, серед яких 1 монографія, 26 статей у вітчизняних та закордонних провідних наукових фахових журналах переліку ДАК МОН України і зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах, 11 робіт в матеріалах наукових форумів, отримано 3 патенти на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 255 сторінках друкованого тексту, вона складається з анотацій, вступу, 9 розділів (у тому числі огляду літератури, опису матеріалів і методів, 7 розділів власних досліджень), узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 404 найменування (89 кирилицею і 315 латиною), а також додатків. Роботу ілюстровано 22 таблицями і 59 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. На лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України під спостереженням здобувача знаходився 1071 хворий на РЛ у віці від 24 до 86 років (в середньому $59 \pm 0,3$ років), яких включено в основний об'єкт дослідження. Серед цих пацієнтів було 83 % чоловіків і 17 % жінок (вік чоловіків виявився вірогідно більшим). Після встановлення діагнозу та визначення характеру пухлинного процесу усі пацієнти отримували ПТ, а 73 % з них – комбіновану радіохіміотерапію (ПТ+ХТ).

Правостороння локалізація РЛ констатована у 642 (59,9 %) спостереженнях, лівостороння – у 417 (38,9 %), двостороння – у 12 (1,1 %). Ураження верхніх часток легень встановлене у 289 (27,0 %) випадках, нижніх – у 164 (15,3 %), двох часток зліва – у 200 (18,7 %), середньоверхньої – у 268 (25,0 %), середньонижньої – у 15 (1,4 %), середньої частки – у 40 (3,7 %) випадках. Медіастинальна форма раку спостерігалася у 95 (8,9 %) хворих, а у 11 (1,2 %) чоловіків діагностовано верхівкову пухлину Панкоста-Тобіаса. У 843 (78,7 %) обстежених хворих відзначено центральну форму РЛ, у 228 (21,3 %) – периферичну.

Дрібноклітинний гістологічний варіант захворювання виявлений у 188 (17,6 %) випадках, а недрібноклітинний – у 883 (82,5 %), серед яких аденокарциному констатовано у 416 спостереженнях (у 38,8 % від загальної

кількості обстежених пацієнтів і у 47,1 % від кількості з недрібноклітинною формою), плоскоклітинну карциному – у 358 (відповідно у 33,4 % і 40,5 %), крупноклітинну карциному – у 109 (у 10,2 % та 12,3 %).

IA стадія захворювання була у 3 (0,3 %) пацієнтів, IB – у 6 (0,6 %), IIA – у 12 (1,1 %), IIB – у 35 (3,3 %), IIIA – у 376 (35,1 %), IIIB – у 254 (23,7 %), IV – у 385 (36,0 %). Середній показник диференціації РЛ (GDT) склав $1,19 \pm 0,038$ балів, інтегральної стадійності (STT) – $5,87 \pm 0,032$ в.о., тяжкості пухлинного процесу – $2,85 \pm 0,024$ в.о. Центральна форма РЛ виявилася менш диференційованою порівняно з периферичною ($t=3,63$, $p<0,001$), а ступінь інтегральної тяжкості дрібноклітинного РЛ переважав над плоскоклітинним і крупноклітинним (відповідно $t=4,20$, $p<0,001$ та $t=2,27$, $p=0,024$).

Середня кількість метастазів РЛ у лімфатичні вузли склала $1,57 \pm 0,030$, у віддалені органи – $1,36 \pm 0,037$, у скелет (кістки, суглоби) – $2,05 \pm 0,080$. Метастази в медіастинальні лімфатичні вузли виявлені у 719 (67,1 %) хворих на РЛ, у бронхопупльмональні – у 219 (20,5 %), в надключичні – у 180 (16,8 %), в шийні – у 77 (7,2 %), в біфуркаційні – у 60 (5,6 %), в пахвові – у 29 (2,7 %), в підключичні – у 22 (2,1 %), в зачеревні – у 21 (2,0 %), в мезентеріальні – у 12 (1,1 %), в пахові – у 11 (1,0 %), в підщелепні – у 6 (0,6 %).

Метастази «з легені в легеню» виявлені у 163 (15,2 %) хворих, у печінку – у 93 (8,7 %), в головний мозок – у 80 (7,5 %), в надниркові залози – у 36 (3,4 %), в нирки – у 19 (1,8 %), в підшлункову залозу – у 17 (1,6 %), у шкіру – у 16 (1,5 %), в серце (перикард, міокард правого шлуночка) – у 13 (1,2 %), в аорту – у 9 (0,8 %), в черевну стінку – у 8 (0,8 %), у кишечник – у 7 (0,7 %), в щитоподібну залозу – у 6 (0,6 %), в око – у 2 (0,2 %). Метастази РЛ у скелет виявилися такими: у хребці та хребцеві суглоби – у 119 (11,1 %) хворих; в ребра – у 77 (7,2 %), в клубову кістку – у 54 (5,0 %), в крижі – у 43 (4,0 %), в стегнові кістки – у 38 (3,6 %), в крижово-клубові та тазостегнові суглоби – відповідно у 33 (3,1 %), в плечові кістки – у 26 (2,4 %), у плечові суглоби – у 19 (1,8 %), в груднину та лопатки – відповідно у 13 (1,2 %), в ключиці та лобкову кістку – відповідно у 10 (0,9 %), у великогомілкові кістки – у 8 (0,8 %), в кістки черепа – у 4 (0,4 %), в щелепи та ліктьові суглоби – відповідно у 3 (0,3 %), в колінні та гомілковостопні суглоби – відповідно у 2 (0,2 %).

Показники в сироватці крові пухлинних маркерів, АРВК і ЕФС вивчено у 115 хворих на РЛ у віці від 24 до 80 років (в середньому $58 \pm 1,1$ років), серед яких було 78 % чоловіків і 22 % жінок. В якості контролю лабораторні показники АРВК визначено в сироватці крові 50 практично здорових людей, пухлинні маркери – у 40 з них, параметри ЕФС – у 30.

Для діагностики пухлинного процесу використовували апарати «Multix-Compact-Siemens» (Німеччина), «Somatom-Emotion-6-Siemens» (Німеччина), «Gygoscan-Intera-Philips» (Нідерланди), циклотрон «Siemens-RDS-Eclipse-RD» (Німеччина), комбінований томограф ПЕТ/КТ «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина) та сонограф «Envisor-Philips» (Нідерланди). Оцінювали GDT і STT, підраховували IWT за формулою:

$IWT = \ln[T + N^2 + (\Sigma M)^2]$, де \ln – десятковий логарифм, T – міжнародний показник характеру первинної пухлини, N – міжнародний показник метастатичного ураження регіональних лімфатичних вузлів, ΣM – сума груп метастазів у віддалених органах. Імуноферментним аналізом (рідер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франція) вивчали в сироватці крові показники TGF β 1, VEGF, ET1, TxA2, Hcys, Pgl2, cGMP, ESeI, PSeI, OC, OP, FN. Біохімічний аналізатор «Olympus-AU640» застосовували задля вивчення в крові активності лужної фосфатази (AP), концентрацій CRP і α 2MG. VV досліджували за допомогою ротаційного віскозиметру «Low-Shear-30» (Швейцарія), параметри SV, SE, ST, VE і TR крові оцінювали з використанням комп'ютерного тензіометру «PAT2-Sinterface» (Німеччина). Після розширення краплі ST повільно релаксувало, тобто поверталось до свого первинного значення, а TR характеризував здатність моношару відновлювати початковий стан. Інтегральний ступінь змін параметрів (Ξ) пухлинних маркерів, АРВК і ЕФС визначали за формулою:

$$\Xi = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(M_1 - M_2)}{SD} \right]^2}$$

де M_1 – показник у хворого, M_2 – середній показник у здорових людей контрольної групи, SD – стандартне відхилення показника у здорових. Зміненим значенням вважали $\Xi > 2$ в.о.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного непараметричного, кореляційного, регресійного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» та «Statistica-Stat-Soft», США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки і відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона й непараметричної Кендалла, критерії множинної регресії, дисперсії, Брауна-Форсайта, Стьюдента, Уїлкоксона-Рао, Макнемара-Фішера і достовірність статистичних показників.

При оцінці результатів радіохіміотерапії вивчали потужність лікування. Середні дози препаратів $< M + SD$ визначали як мінімальні, в 1 бал, дози $M + SD \div M + 2SD$ – як помірні, в 2 бали, $M + 2SD \div M + 3SD$ – як високі, в 3 бали, $> M + 3SD$ – як дуже високі, в 4 бали. Потужність ПТ (Ω) і ХТ (Ψ) підраховували за формулою: $\Omega(\Psi) = (a + b + c + d) : n$, де «a», «b», «c», «d» – відповідно кількість зон опромінення або препаратів в 1, 2, 3 та 4 бали, «n» – загальне число зон опромінення і загальна кількість використаних препаратів.

Результати власних досліджень та їх обговорення. За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, стать хворих впливає ($p < 0,001$) на інтегральні параметри перебігу РЛ ($WR = 33,62$), локалізацію пухлинного процесу ($WR = 38,89$) та характер ускладнень ($WR = 4,41$). Як свідчить однофакторний дисперсійний аналіз, від статі хворих залежать ($p < 0,001$) сторона ураження легень ($D = 10,44$), локалізація в частках ($D = 10,17$), форма хвороби ($D = 102,10$), гістологічний варіант РЛ ($D = 12,47$) та його стадійність ($D = 4,80$), а також розвиток дрібноклітинного раку

(D=12,16), аденокарциноми (D=81,92) та плоскоклітинної карциноми (D=36,23).

Двосторонній процес спостерігався тільки у групі чоловіків. Гендерні особливості стосувалися сторони ураження пухлиною ($\chi^2=14,45$, $p=0,001$), а, як показав непараметричний аналіз Макнемара-Фішера, у чоловіків достовірно частіше (на 64 %) відзначався лівобічний РЛ ($\chi^2=16,76$, $p<0,001$), в 4 рази частіше – верхньонижньочасткове ураження лівої легені ($\chi^2=25,64$, $p<0,001$) і в 3 рази частіше – медіастинальна форма захворювання ($\chi^2=8,65$, $p=0,003$), тоді як у жінок на 31 % частіше було пошкоджено праву легеню ($\chi^2=19,49$, $p<0,001$), в 2,6 рази частіше констатували ураження середньої частки ($\chi^2=9,27$, $p=0,002$), на 72 % частіше – верхньочасткову локалізацію ураження обох легенів ($\chi^2=23,12$, $p<0,001$) і на 41 % – нижньочасткову ($\chi^2=3,94$, $p=0,047$).

У групі чоловіків співвідношення дрібноклітинного і недрібноклітинного РЛ склало 1:4, а у жінок – 11:1 ($\chi^2=12,05$, $p=0,001$). Статевий диморфізм характеризувався в 2,5 рази частішим розвитком плоскоклітинної карциноми у чоловіків ($\chi^2=35,11$, $p<0,001$) і в 2,1 рази рідкіснішим формуванням аденокарциноми ($\chi^2=76,23$, $p<0,001$), у чоловіків в 2,2 рази частіше мав місце ІІВ STT (індекс інтегральної стадійності РЛ) ($\chi^2=16,98$, $p<0,001$), а у жінок – на 52 % частіше ІV STT ($\chi^2=19,05$, $p<0,001$). Середні показники індексу диференціації РЛ (GDT) і індексу тяжкості пухлинного процесу (IWT) у представників різної статі мало відрізнялися між собою.

За даними ANOVA, стать хворих впливає на розвиток ексудативного плевриту (D=18,20, $p<0,001$), проростання пухлини в трахею (D=8,00, $p=0,005$) та ребра (D=5,77, $p=0,017$), а також на розвиток компресійного синдрому (D=3,99, $p=0,046$). Проростання РЛ в ребра у жінок взагалі не спостерігалось, а компресійний синдром і ураження трахеї відповідно виникали рідше на 52 % і 72 %, тоді як канкрозний плеврит спостерігався у 2,2 рази частіше.

За результатами виконаного ANOVA/MANOVA, стать хворих на РЛ чинить високодостовірний ($p<0,001$) вплив на характер метастазів у лімфатичні вузли (WR=6,03, $p<0,001$), віддалені органи (WR=4,12) і кістково-суглобовий апарат (WR=4,51). Як свідчить ANOVA, від статі пацієнтів залежить кількість метастазів у віддалені органи (D=2,96, $p=0,019$) і скелет (D=8,31, $p<0,001$). Кістково-суглобові метастази мали 165 (18,5 %) чоловіків і 69 (37,5%) жінок ($\chi^2=32,25$, $p<0,001$), а середня кількість метастазів РЛ в скелет у жінок була на 21 % більшою ($t=2,28$, $p=0,024$). У групі жінок метастазування РЛ у нирки жодного разу не спостерігалось, тоді як воно відзначено у 15 (2,1 %) чоловіків ($\chi^2=4,01$, $p=0,045$). У свою чергу, статевий диморфізм захворювання проявлявся частішим (у 27 разів) розвитком у жінок метастазів у щитоподібну залозу ($\chi^2=18,56$, $p<0,001$), у 16,5 разів – у черевну стінку ($\chi^2=18,94$, $p<0,001$), у 2,2 рази – в головний мозок ($\chi^2=12,03$, $p=0,001$).

Як показав однофакторний дисперсійний аналіз, локалізація РЛ чинила достовірний вплив на розвиток ексудативного плевриту ($D=5,33$, $p=0,021$) та компресійного синдрому ($D=6,64$, $p=0,010$), на проростання пухлини в ребра ($D=11,00$, $p=0,001$) та середостіння ($D=14,78$, $p<0,001$), метастазування в шийні ($D=4,24$, $p=0,040$), мезантеріальні лімфатичні вузли ($D=8,87$, $p=0,003$) та плечовий суглоб ($D=4,26$, $p=0,039$).

Від дрібноклітинної форми захворювання у групі чоловіків залежали проростання РЛ в ребра ($D=6,74$, $p=0,010$), стиснення пухлиною зворотного нерву ($D=6,48$, $p=0,012$), процеси метастазування в медіастинальні ($D=10,65$, $p<0,001$), надключичні ($D=7,49$, $p=0,006$) та мезентеріальні ($D=8,84$, $p=0,003$) лімфатичні вузли, в крижову кістку та крижово-клубові зчленування (відповідно $D=16,50$, $p<0,001$ і $D=7,42$, $p=0,007$), від аденокарциноми – метастази в пахові лімфовузли ($D=5,39$, $p=0,021$) та хребет ($D=4,42$, $p=0,036$), від плоскоклітинної карциноми – метастази в клубову кістку ($D=5,68$, $p=0,017$), від крупноклітинної карциноми – в лобкову кістку ($D=4,76$, $p=0,029$).

У групі жінок гендерні особливості перебігу РЛ були такими. Форма РЛ (центральна, периферична) впливала на розвиток обтураційного ателектазу ($D=5,20$, $p=0,024$), стиснення верхньої порожнистої вени ($D=4,78$, $p=0,030$), метастазування в надключичні ($D=6,53$, $p=0,011$) та шийні лімфовузли ($D=6,96$, $p=0,009$), локалізація пухлинного процесу – на проростання в трахею ($D=8,23$, $p=0,005$), метастазування в клубову ($D=17,60$, $p<0,001$) та крижову кістки ($D=9,57$, $p=0,002$), плоскоклітинний варіант РЛ – на здавлювання зворотного нерву ($D=8,74$, $p=0,004$), розвиток метастазів у лобкову кістку ($D=4,52$, $p=0,035$), крупноклітинна карцинома – на проростання пухлини в стравохід ($D=22,03$, $p<0,001$) та метастазування в плечову кістку ($D=4,35$, $p=0,038$), а аденокарцинома – в стегнову кістку ($D=4,09$, $p=0,045$).

У чоловіків у 2,2 рази частіше використовували радикальну ПТ+ХТ на легені ($\chi^2=18,54$, $p<0,001$), а у жінок в 2,1 рази частіше – паліативну ПТ на метастази ($\chi^2=5,49$, $p=0,019$), дещо частіше – паліативну ПТ+ХТ на легені ($\chi^2=6,67$, $p=0,010$) і на віддалені метастази ($\chi^2=7,58$, $p=0,006$).

Середня тривалість життя померлих чоловіків від початку ПТ і ПТ+ХТ склала $11,6\pm 0,44$ місяця, а жінок – $12,3\pm 1,26$ місяця (відмінності недостовірні). Параметри виживаності у чоловіків і жінок виявилися однаковими, а 3-річна виживаність відповідно склала 24 % і 25 %

Як показав ANOVA, статевий диморфізм РЛ характеризувався достовірним впливом на тривалість життя чоловіків локалізації патологічного процесу ($D=1,47$, $p=0,026$), форми захворювання ($D=1,41$, $p=0,042$), наявності ексудативного пухлинного плевриту ($D=2,55$, $p<0,001$), проростання пухлини в трахею ($D=1,51$, $p=0,018$), стравохід ($D=1,53$, $p=0,015$) і грудну стінку ($D=2,08$, $p<0,001$), а жінок – наявності дрібноклітинного варіанту РЛ ($D=3,69$, $p<0,001$), компресійного синдрому ($D=3,02$, $p<0,001$) та обтураційного ателектазу ($D=4,90$, $p<0,001$).

Додатково проаналізовані гендерні особливості РЛ, що локалізується у верхній частці. Усі пацієнти, які мають крупноклітинну карциному з локалізацією у верхній частці, виявилися представниками чоловічої статі, тоді як аденокарциному у 2,2 рази частіше діагностовано у жінок, а плоскоклітинну карциному – у 2 рази рідше ($\chi^2=108,92$, $p<0,001$). Від статі таких пацієнтів залежить кількість некісткових та кісткових віддалених метастазів (відповідно $D=2,54$, $p=0,048$ і $D=2,30$, $p=0,046$), які у жінок спостерігалися частіше на 18 % (відповідно $\chi^2=5,01$, $p=0,025$ і $\chi^2=5,65$, $p=0,017$). За результатами виконаного ANOVA/MANOVA, існують гендерні особливості інтегральних показників віддаленого некісткового та кісткового метастазування верхівкового РЛ (відповідно $WR=1,90$, $p=0,031$ і $WR=2,22$, $p=0,010$). Як свідчить ANOVA, стать пацієнтів впливає на метастази в медіастинальні та пахові лімфатичні вузли (відповідно $D=3,29$, $p=0,039$ і $D=6,27$, $p=0,013$), легеню ($D=6,71$, $p=0,010$), щитоподібну залозу ($D=12,90$, $p<0,001$) та хребет ($D=23,53$, $p<0,001$), що є прерогативою жінок.

Як показує ANOVA, відсутня залежність тривалості життя від статі хворих на верхньочастковий РЛ ($D=1,08$, $p=0,375$). У групі чоловіків із верхньочастковим РЛ на тривалість життя впливає STT ($D=2,02$, $p=0,048$), наявність обтураційного ателектазу ($D=2,64$, $p=0,001$) і характер медикаментозної ХТ ($D=1,78$, $p=0,026$), тоді як у жінок – кількість метастазів у лімфовузлах ($D=4,74$, $p=0,046$) та індекс потужності ПТ Ω ($D=9,88$, $p=0,020$). Привертає увагу обернений кореляційний зв'язок між виживаністю чоловіків із верхньочастковими аденокарциномами легені та STT ($r=-0,412$, $p<0,001$), чого не спостерігалося у хворих на аденокарциному жінок. У чоловіків існує пряма кореляція результатів виживаності з індексом потужності ПТ Ω на первинну пухлину легені ($r=+0,281$, $p=0,031$).

Метастатичне ураження скелета встановлено у 22 % хворих на РЛ. Середня кількість метастазів в кістково-суглобовому апараті на одного хворого склала $2\pm 0,1$. Метастази в хребцях і хребцевих зчленуваннях виявлено у 13 % від загальної кількості пацієнтів і у 61 % від осіб з «кістковою формою» хвороби, в периферичних кістках – відповідно у 14 % і 66 % випадків, в периферичних суглобах – у 6 % і 29 %. Шийний відділ хребта був залучений в патологічний процес у 8 % спостережень, грудний – у 47 %, поперековий – у 16 %, крижовий – у 32 %.

За даними однофакторного дисперсійного аналізу, метастатичне ураження кістково-суглобового апарату залежить від локалізації патологічного процесу ($D=2,22$, $p=0,039$), форми пухлини ($D=4,69$, $p<0,001$), наявності аденокарциноми ($D=3,04$, $p=0,006$), плоскоклітинного раку ($D=2,25$, $p=0,037$) і компресійного синдрому ($D=3,08$, $p=0,005$). Від форми захворювання (центральна, периферична) і деяких гістологічних варіантів РЛ (аденокарцинома, плоскоклітинний рак) залежить метастазування у хребет (відповідно $D=26,33$, $p<0,001$ і $D=7,37$, $p=0,007$), від диференціації пухлинного процесу і проростання його в трахею – ураження периферичних кісток ($D=5,47$, $p=0,020$ і $D=5,38$, $p=0,021$), від локалізації РЛ – периферичних

суглобів ($D=9,75$, $p=0,002$). Як свідчить аналіз Макнемара-Фішера, в цій групі хворих вірогідно більша частота верхньочасткового РЛ ($\chi^2=3,90$, $p=0,048$) і на $\frac{1}{2}$ – частота периферичної форми хвороби при ураженні хребта ($\chi^2=21,29$, $p<0,001$). Серед усіх хворих на РЛ параметри IWA при ураженні скелета були достовірно вищі на 30 % ($t=15,57$, $p<0,001$), а у випадках метастатичної спондилопатії – на 25 % ($t=11,65$, $p<0,001$).

За результатами виконаного багатofакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, на інтегральні клінічні прояви РЛ чинять вплив метастази в хребет ($WR=2,10$, $p=0,022$), щелепи ($WR=1,89$, $p=0,048$) і клубову кістку ($WR=1,85$, $p=0,049$), з якими, як демонструє ANOVA, щільно пов'язане проростання пухлини в трахею (відповідно $D=4,15$, $p=0,042$, $D=11,50$, $p=0,001$, $D=4,21$, $p=0,040$).

Існує прямий кореляційний зв'язок кількості кісткових метастазів з кількістю метастазів у віддалені органи та лімфатичні вузли ($r=+0,079$, $p=0,010$). Кількість метастазів у хребті позитивно співвідноситься з такою у пахових лімфовузлах ($r=+0,070$, $p=0,022$), у черевній стінці ($r=+0,062$, $p=0,041$) й у печінці ($r=+0,066$, $p=0,030$), метастазування в периферичних кістках – з метастазами «легеня в легеню» ($r=+0,065$, $p=0,035$), в шкіру ($r=+0,081$, $p=0,008$) і підшлункову залозу ($r=+0,075$, $p=0,015$), в периферичних суглобах – з таким процесом у головному мозку ($r=+0,083$, $p=0,007$). В цілому, від кількості кісткових метастазів прямо залежить кількість несприятливих ознак перебігу та ускладнень РЛ, про що свідчить аналіз множинної регресії ($R=+2,19$, $p=0,030$).

У хворих без метастазів РЛ в скелет рівень CaA в сироватці крові склав $5,6\pm 1,06$ мг/л, OP – $40,2\pm 0,82$ нг/мл, OC – $13,4\pm 0,55$ нг/мл, TGF β 1 – $392,5\pm 6,28$ нг/мл, VEGF – $394,5\pm 13,41$ пг/мл, FN – $732,8\pm 6,65$ мкг/мл, тоді як при ураженні кістково-суглобового апарату всі показники були вірогідно ($p<0,001$) більшими, відповідно на 8 % ($t=10,52$), 11 % ($t=22,59$), 15 % ($t=20,89$), 9 % ($t=33,76$), 17 % ($t=39,48$) і 5 % ($t=9,02$). Зважаючи на ці результати дослідження, зроблений висновок, який має певну практичну значущість: прогнознегативними ознаками щодо розвитку кісткових метастазів при РЛ можуть бути показники в крові CaA > 63 мг/л, OP > 50 нг/мл, OC > 20 нг/мл, TGF β 1 > 520 нг/мл, VEGF > 600 пг/мл, FN > 800 мкг/мл (>M+SD хворих основної групи).

Якщо Ψ у хворих з та без метастазів в скелет мало відрізнявся між собою, то Ω у пацієнтів з кістковими метастазами був достовірно більшим (на 22 %). На вибір ізольованої радикальної ПТ чинила вплив тяжкість кісткового метастазування, а у випадках самостійної паліативної ПТ і поєднаної з ХТ мав місце прямий кореляційний зв'язок з кількістю груп метастазів у скелет. Якщо за наявності метастазів у кістково-суглобовому апараті тривалість життя померлих хворих від початку лікування склала $8,4\pm 0,48$ місяця, то при РЛ без метастазів у скелет вона була в 1,5 раза більшою ($12,7\pm 0,53$ місяця; $t=4,35$, $p<0,001$). За результатами ANOVA, кісткові метастази чинили вплив на тривалість життя хворих на РЛ ($D=3,41$,

$p=0,003$), але, як не дивно, сказане не стосувалося метастатичного ураження хребта ($D=1,03$, $p=0,412$). У 60 (25,6 %) пацієнтів з «кістковою формою РЛ» у комплексному лікуванні використовували бісфосфонати – похідні золендронової кислоти. Ці препарати достовірно впливали на тривалість життя усіх померлих хворих з кістковими метастазами ($D=1,91$, $p=0,010$) і в підгрупі з метастазами в хребет ($D=1,77$, $p=0,035$). Вживаність хворих на фоні лікування золендроновою кислотою починає збільшуватися через 3 роки від початку терапевтичних заходів. Це при тому, що початкові параметри IWA у групі з подальшим лікуванням бісфосфонатами були достовірно вищими ($t=2,85$, $p=0,005$), відповідно складаючи $3,70\pm 0,091$ в.о. і $3,42\pm 0,047$.

Метастази в головний мозок (МГМ) діагностували у 8 % від кількості хворих на РЛ. За даними виконаного ANOVA, на таке метастазування впливають форма РЛ ($D=6,51$, $p=0,011$), гістологічний варіант пухлини (зокрема, плоскоклітинна і крупноклітинна карциноми, відповідно $D=8,42$, $p=0,004$ і $D=11,70$, $p=0,001$), а також параметри IWT ($D=50,33$, $p<0,001$). Якщо в цілому у всій групі тих, хто увійшов у дослідження, співвідношення центральної і периферичної форми РЛ склало 2:1, то серед пацієнтів з МГМ – 4:1 ($\chi^2=9,70$, $p=0,002$). Як свідчить регресійний аналіз, розвиток МГМ прямо високодостовірно залежить ($p<0,001$) від наявності у хворих ексудативного канкрозного плевриту ($R=+4,90$) і проростання пухлини в середостіння ($R=+3,66$).

На МГМ чинять дисперсійний вплив кількість метастазів у лімфатичних вузлах ($D=3,90$, $p=0,048$) і віддалених органах ($D=33,18$, $p<0,001$). Існують прямі кореляційні зв'язки тяжкості МГМ з метастатичним ураженням надключичних, пахових та зачеревних лімфатичних вузлів (відповідно $r=+0,063$, $p=0,039$, $r=+0,077$, $p=0,012$, $r=+0,062$, $p=0,042$), перикарда ($r=+0,061$, $p=0,046$), надниркових залоз ($r=+0,065$, $p=0,033$), черевної стінки ($r=+0,182$, $p<0,001$) і підшлункової залози ($r=+0,111$, $p<0,001$).

За результатами наших досліджень, у хворих основної групи з МГМ достовірно зростають ($p<0,001$) на 30 % параметри в крові TGF β 1 ($t=3,97$), на 22 % VEGF ($t=6,30$) і на 25 % ОР ($t=7,50$) при незмінених, порівняно з контрольною групою, показниках FN, CRP та α 2MG. Можна вважати, що прогнозпозитивними чинниками щодо МГМ при РЛ можуть бути концентрації в крові TGF β 1 >600 нг/мл, VEGF >550 пг/мл і ОР >50 нг/мл ($>M+SD$ хворих з МГМ).

У 1,4 % хворих на РЛ в процесі ХТ+ПТ виникли різного ступеня тяжкості гострі порушення мозкового кровообігу, що склало 6 % від загальної кількості ускладнень, які виникли внаслідок проведених лікувальних заходів. На розвиток мозкових інсультів чинили вплив наявність артеріальної гіпертензії ($D=4,78$, $p=0,029$), цукрового діабету ($D=14,17$, $p<0,001$), форма РЛ ($D=7,27$, $p=0,007$) і кількість метастазів у лімфатичних вузлах ($D=6,22$, $p=0,013$). Слід зазначити, що у пацієнтів з МГМ частіше

використовували паліативну комбіновану радіохіміотерапію на медіастинальні, бронхопульмональні, надключичні, шийні та інші групи лімфовузлів, а також, окрім головного мозку, на метастази в скелеті і внутрішніх органах ($D=9,18$, $p=0,003$) без дії на первинну пухлину легені. Як показав ANOVA, з 8 груп використаних протипухлинних препаратів на виникнення порушень мозкового кровообігу негативно діяли тільки алкілюючі засоби ($D=3,77$, $p=0,046$), які є чинниками ризику розвитку такого ускладнення.

Метастази у нирки, паранефральні зачеревні лімфатичні вузли та надниркові залози спостерігалися відповідно у 2 %, 2 % і 3 % хворих. Метастазування у нирки встановлено тільки у групі чоловіків ($\chi^2=4,01$, $p=0,045$). Як свідчить виконаний дисперсійний аналіз, розвиток метастазів у нирки, надниркові залози та зачеревні лімфовузли при РЛ високодостовірно залежав ($p<0,001$) від інтегрального IWA (відповідно $D=36,65$, $D=37,66$, $D=28,44$). На процеси метастазування в нирки впливала локалізація пухлинного процесу в легенях ($D=4,84$, $p=0,028$), а на ураження лімфовузлів – параметри GDT ($D=4,26$, $p=0,040$). Метастази в $\frac{3}{4}$ спостережень розташовувалися у верхньому полюсі нирки, завжди були односторонніми, в 90 % випадків проявлялися гематурією, в 53 % – появою больового синдрому в поперековій ділянці і над фланками живота. Метастатичне ураження залучало до патологічного процесу ниркову паренхіму.

На тлі лікування у 1,5 % від загальної кількості хворих на РЛ (або у 6 % з ускладненнями терапії) виник гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН). За 2-5 тижнів спостерігалося достовірне підвищення параметрів фібронектинурії на 13 %, β 2-мікроглобулінурії на 14 % і модуля в'язкоеластичності сечі на 21 % при зменшенні рівнів урикурії на 25 % і поверхневого натягу сечі на 7 %.

Як показав ANOVA, наявність метастазів у нирках не впливала на розвиток ТІН ($D=0,21$, $p=0,643$), але таку дію мала супутня сечокам'яна хвороба ($D=19,29$, $p<0,001$). Слід підкреслити, що у кожного третього хворого з ТІН відзначена медіастинальна форма РЛ, тоді як серед решти пацієнтів вона діагностована тільки у 8,3 % випадків ($\chi^2=18,39$, $p<0,001$), відповідно центральна форма хвороби виявлена у 100,0 % і 78,4 % ($\chi^2=4,39$, $p=0,036$).

З параметрами Ψ гострий ТІН не був пов'язаний ($D=1,50$, $p=0,221$; $R=+1,23$, $p=0,237$), тоді як така ниркова патологія залежала від Ω , що демонструє дисперсійний ($D=15,14$, $p<0,001$) і регресійний ($R=+3,89$, $p<0,001$) аналізи. При цьому показник Ω прямо корелює з тяжкістю ТІН ($r=+0,147$, $p=0,020$). Виявлено негативний вплив використаних для лікування таксанів на стан нирок у хворих на РЛ, більш того, їх доза прямо корелювала з тяжкістю ТІН ($r=+0,252$, $p<0,001$).

Тривалість життя померлих хворих на РЛ з метастазами в нирки та без таких мало відрізнялася, відповідно становлячи $14,5\pm 2,22$ і $11,8\pm 0,43$ місяця

($t=1,71$, $p=0,111$), тоді як виживаність пацієнтів з загальною нирковою патологією («метастази+ТІН») виявилася гіршою, ніж у решти обстежених.

У 2 % від загальної кількості хворих на РЛ пухлинний процес проростав в стравохід і метастазував у підшлункову залозу, у 1% спостерігалось метастазування в мезентеріальні й пахові лімфатичні вузли, в черевну стінку та кишечник. Як свідчить виконаний багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао, на інтегральні гастроентерологічні прояви РЛ чинять вплив форма захворювання ($WR=2,12$, $p=0,049$), гістологічний його варіант, зокрема, дрібноклітинний РЛ ($WR=3,92$, $p=0,001$) і аденокарцинома ($WR=3,23$, $p=0,004$).

За даними однофакторного дисперсійного аналізу, на проростання пухлини в стравохід впливає тривалість захворювання ($D=6,82$, $p=0,009$), а в групі жінок – наявність аденокарциноми ($D=4,23$, $p=0,041$) і крупноклітинної карциноми ($D=22,03$, $p<0,001$). Від локалізації РЛ та дрібноклітинного гістологічного варіанту залежать метастази в мезентеріальні лімфатичні вузли (відповідно $D=8,87$, $p=0,003$ і $D=14,10$, $p<0,001$), а від наявності у хворих аденокарциноми – метастази в пахові вузли ($D=5,39$, $p=0,021$), що демонструє виконаний ANOVA.

У обстежених хворих на РЛ показники TGF β 1 при ураженні гастроентерологічних зон склали $459,2\pm 8,06$ нг/мл, що було достовірно (на 12 %) більше, ніж у решти пацієнтів ($411,9\pm 12,48$ нг/мл; $t=3,20$, $p=0,002$). У свою чергу, параметри VEGF у цих групах хворих мало різнилися між собою ($t=1,46$, $p=0,148$), відповідно становлячи $457,2\pm 13,44$ пг/мл і $425,3\pm 17,19$ пг/мл. Ми вважаємо, що рівень TGF β 1 >500 нг/мл ($>M+SD$ хворих на РЛ) є прогностично несприятливим щодо розвитку метастазів в органи системи травлення. Як показав кореляційний аналіз, існує прямий зв'язок кількості метастазів у гастроентерологічні зони із ступенем тяжкості аденокарциноми ($r=+0,663$, $p<0,001$). Супутня патологія системи травлення була чинником ризику низки ускладнень ПТ.

Необхідно відзначити, що на виживаність хворих на РЛ негативно впливає ураження стравоходу ($D=1,53$, $p=0,015$), з тяжкістю ураження якого спостерігається обернений кореляційний зв'язок ($r=-0,085$, $p=0,021$). На тривалість життя хворих чинить дисперсійний вплив наявність метастазів у підшлункову залозу ($D=2,25$, $p=0,022$). Виживаність хворих на РЛ з гастроентерологічними ознаками захворювання дещо гірша, ніж решти пацієнтів.

Жодний із спостережуваних пацієнтів раніше з приводу РЛ не був прооперований. Радикальну ПТ на первинну пухлину (>60 Гр.) отримували 8 % від загальної кількості хворих на РЛ, радикальну ПТ в комбінації з ХТ – 25 %, паліативне опромінення легенів – 15 %, паліативну ПТ з ХТ – 38 %, паліативну ПТ на віддалені метастази – 4 %, в комбінації з ХТ – 10 %. В цілому, ПТ одержували усі пацієнти, а ХТ – 73 % з них. Середні параметри Ω склали $1,20\pm 0,016$ в.о., а Ψ – $0,46\pm 0,010$ в.о.

У групі чоловіків у 2,2 раза частіше використовували радикальну ПТ+ХТ на легені ($\chi^2=18,54$, $p<0,001$), а у жінок частіше в 2,1 раза – паліативну ПТ на метастази ($\chi^2=5,49$, $p=0,019$), дещо частіше – паліативну ПТ+ХТ на легені ($\chi^2=6,67$, $p=0,010$) і на віддалені метастази ($\chi^2=7,58$, $p=0,006$).

ПТ на легені виконано у 86 % хворих, у тому числі тільки один курс – у 55 %, два – у 44 %, три – у 1 %. Середні дози променевої дії на первинну пухлину легені склали $52,6\pm 0,89$ Гр, на лімфовузли – $30,7\pm 0,94$ Гр, на віддалені метастази – $40,3\pm 1,25$ Гр. Сумарна доза опромінення в середньому склала $62,6\pm 1,06$ Гр. Необхідно відзначити, що Ω на первинну пухлину, лімфовузли та віддалені органи відповідно складав $1,24\pm 0,019$ в.о., $1,18\pm 0,032$ в.о. і $1,20\pm 0,034$ в.о. Паралельну ХТ здійснювали з призначенням від 1 до 9 препаратів (у середньому $2,9\pm 0,05$). Високі дози препаратів ($\Psi>1,5$ в.о.) стосувалися антрациклінів, камптотецинів й алкалоїдів барвінку.

Тривалість життя хворих на РЛ в середньому склала $11,7\pm 0,42$ місяця. За даними однофакторного дисперсійного аналізу на тривалість життя чинили достовірний негативний вплив локалізація та форма (центральна, периферична) пухлинного процесу (відповідно $D=1,52$, $p=0,014$ і $D=1,41$, $p=0,036$), наявність параканкрозного ексудативного плевриту ($D=2,41$, $p<0,001$), проростання пухлини в трахею ($D=1,53$, $p=0,013$), стравохід ($D=1,55$, $p=0,010$) і грудну стінку ($D=2,01$, $p<0,001$), кількість метастазів у лімфатичних вузлах ($D=3,66$, $p<0,001$) і віддалених органах ($D=1,53$, $p=0,013$), розвиток метастазування в головному мозку ($D=2,10$, $p<0,001$), надниркових залозах ($D=2,94$, $p<0,001$), підшлунковій залозі ($D=1,90$, $p<0,001$) і лопатках ($D=1,40$, $p=0,040$).

Як свідчить ANOVA, існує залежність тривалості життя хворих на РЛ на тлі ПТ і ПТ+ХТ від початкових показників GDT та IWA (відповідно $D=3,14$, $p<0,001$ і $D=2,88$, $p<0,001$), а також є різноспрямовані (позитивні і негативні) кореляційні зв'язки (відповідно $r=+0,184$, $p=0,001$ і $r=-0,157$, $p=0,003$). Крім того, відзначається обернений регресійний зв'язок тривалості життя з характером метастазування у лімфатичні вузли ($R=-3,92$, $p=0,002$). З урахуванням отриманих даних статистичної обробки результатів дослідження, прогнознегативними щодо життя пацієнтів з РЛ є початкові параметри $GDT<0,3$ балів ($<M-SD$) і $IWT>4$ ln в.о. ($>M+SD$ хворих).

Тривалість життя хворих на РЛ залежить від характеру проведеного лікування, на що вказують виконані дисперсійний та кореляційний аналіз. Існує позитивний зв'язок із сумарною дозою опромінення хворих ($D=2,24$, $p<0,001$; $r=+0,082$, $p=0,027$), з Ω на легені ($D=1,78$, $p=0,001$; $r=+0,090$, $p=0,015$), з кількістю одночасно використовуваних протипухлинних препаратів ($D=4,06$, $p<0,001$; $r=+0,104$, $p=0,005$), з Ψ подофілотоксинів ($D=2,88$, $p<0,001$; $r=+0,094$, $p=0,011$), антиметаболітів ($D=1,69$, $p=0,003$; $r=+0,114$, $p=0,002$) та антрациклінових антибіотиків ($D=2,23$, $p<0,001$; $r=+0,104$, $p=0,005$). Комбінації саме цих трьох груп хіміопрепаратів у високих дозах можна віднести до засобів вибору ХТ на тлі ПТ.



Якщо 3-річна виживаність у випадках радикальної ПТ склала 28 %, то на фоні паліативного опромінення – 11 %, хоча до 5 років спостереження за пацієнтами їх виживаність стала приблизно рівною (рис. 1-2).

Цілком зрозуміло, що використовувана потужність ПТ щільно пов'язана з багатьма чинниками, які обмежують застосування високих доз опромінення. Важливим є той факт, що у випадках ізольованої ПТ до 4 років практично усі пацієнти загинули, тоді як при паралельному використанні протипухлинних препаратів 8 % спостережуваних хворих залишалися живі. Параметри виживаності у чоловіків та жінок виявилися однаковими, а 3-річна виживаність відповідно склала 24 % і 25 %.

З основної групи обстежених пацієнтів виділено підгрупу в 25 хворих на РЛ, яким планування ПТ здійснювалося за допомогою ПЕТ/КТ. Серед цих пацієнтів було 84 % чоловіків і 16 % жінок, відповідно у віці $57 \pm 1,4$ та $52 \pm 1,2$ років. Недрібноклітинний РЛ діагностовано у $\frac{3}{4}$ від числа хворих, а дрібноклітинний – у $\frac{1}{4}$. Співвідношення ІА, ІВ, ІV, ІІА і ІІВ стадій захворювання склало 1:2:3:4:4. Серед клінічних проявів у 10 хворих мав місце обтураційний ателектаз, у 5 відзначалося проростання пухлини в трахею, у 3 – в ребра. Співвідношення метастазів в медіастинальні, бронхопульмональні й надключичні лімфатичні вузли склало 10:2:1, при цьому віддалені метастази в кістки скелету відзначено в 6 випадках, з легені в легеню – в 4, в печінку – в 2, в головний мозок – в 1.

Виконаною ПЕТ- ^{18}F -ДГ підтверджувалася наявність вогнища високої фіксації радіофармпрепарату, в той саме час розміри осередкового освітлення були істотно більше, ніж на КТ. Використання метаболічного зображення дозволяло уточнити зону опромінення за рахунок включення в мішень перитуморозної зони (рис. 3). Це значно підвищило канцероцидну дію ПТ (рис. 4) ($\chi^2=9,25$, $p=0,002$) у всіх пацієнтів і забезпечило вищу виживаність

хворих ($t=4,88$, $p<0,001$). На поєднаних зображеннях ПЕТ/КТ продемонстровано перевагу ПЕТ, яка полягала в тому, що пухлинне вогнище було суматійним зображенням, отриманим на усіх етапах дихального циклу. Виходячи з цього, досягнуто (навіть якщо не було синхронізації з диханням) більш точне потрапляння пухлини в зону опромінення.

З метою проведення порівняльного аналізу можливостей КТ і ПЕТ- ^{18}F -ДГ у визначенні об'ємів, що піддаються опроміненню, проведено зіставлення макроскопічного розміру пухлини. Об'єм, визначений за допомогою ПЕТ- ^{18}F -ДГ був достовірно менший, аніж показник КТ (зменшення склало 16 %), що пояснювалося точнішим визначенням в легенях зон ателектазу. Показник внутрішньомодальної варіабельності дорівнював 22 % для значень КТ і 7 % для ПЕТ- ^{18}F -ДГ відповідно. За даними непараметричного аналізу Макнемара-Фішера, при недрібноклітинному РЛ відмінності виявилися вірогідні ($\chi^2=11,12$, $p=0,011$), тоді як в групі хворих з дрібноклітинним РЛ об'єм, визначений за допомогою ПЕТ- ^{18}F -ДГ, мало відрізнявся від даних КТ ($\chi^2=0,15$, $p=0,958$). Зменшення склало 7 %, а показник внутрішньомодальної варіабельності дорівнював 74 % для значень КТ і 9 % для ПЕТ- ^{18}F -ДГ відповідно.

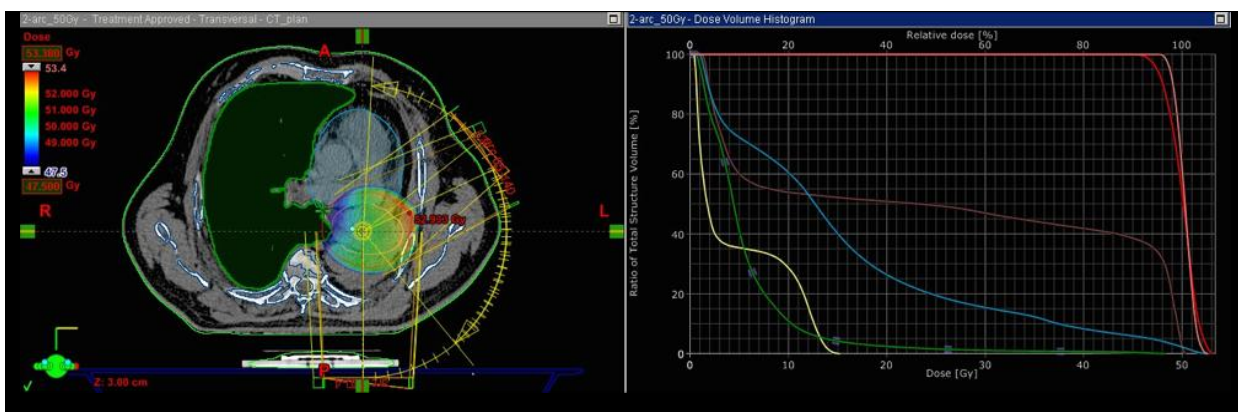


Рис. 3. Планування раціональної зони опромінення за результатами ПЕТ/КТ

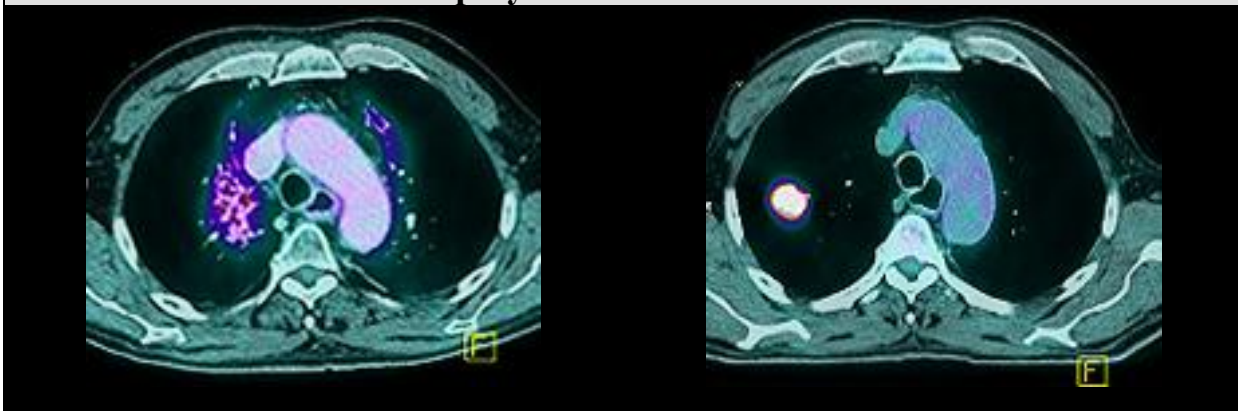


Рис. 4. Порівняння зображень ПЕТ- ^{18}F -ДГ, отриманих до і після (праворуч) ПТ РЛ

За даними дисперсійного аналізу Брауна-Форсайта і непараметричного кореляційного аналізу Кендалла, існує прямий зв'язок ефективності ПТ при

РЛ з використанням ПЕТ-¹⁸F-ДГ (BF=6,22, p=0,015; τ =+0,538, p<0,001). Встановленим фактом є те, що променева терапія повинна поєднуватися з об'єктивною топометричною підготовкою, яка здійснюється за допомогою КТ і МРТ.

Проведення ПТ після попередньої ПЕТ-¹⁸F-ДГ дозволило істотно скоротити число постпроменевих ускладнень. Якщо на тлі ізольованої традиційної ПТ РЛ, гострий променевий пневмоніт, кровохаркання і гостру судинну недостатність встановлено відповідно в 3 % спостережень, гострий коронарний синдром, променевий езофагіт та фіброз легенів – в 2 %, гострий ТІН і тромбофлебіт – в 1 %, то аналогічна доза опромінення після попередньої ПЕТ-¹⁸F-ДГ взагалі не викликала таких побічних ефектів. Частота мієлодепресії та легеневої гіпертензії в цих групах хворих не відрізнялася.

Використання ПЕТ-сканування є ефективнішим і в ідентифікації метастатичних вузлів або у випадках поєднання їх з ділянками ателектазу, що демонструє вплив цього методу діагностики за даними аналізу Брауна-Форсайта (відповідно BF=5,03, p=0,009 і BF=6,17, p<0,001). У випадках використання традиційних підходів до визначення об'єму пухлини (наприклад, КТ) зона навколо макроскопічних змін коливалася від 15 до 20 мм по зовнішньому краю, тоді як оцінка, що проведена за допомогою ПЕТ, виявила коливання величин від 21 до 34 мм відповідно. Враховуючи той факт, що РЛ є гетерогенним з точки зору біологічних характеристик й радіорезистентності патологічного процесу, важливою є оцінка метаболічного стану пухлини та використання цього чинника в плануванні ПТ, виявленні резидуальних елементів пухлини після променевої терапії, а також в комплексному застосуванні ПЕТ-¹⁸F-ДГ/КТ для оцінки ефективності лікування і моніторингу цієї категорії пацієнтів.

За даними багатофакторного аналізу Уїлкоксона-Рао, на інтегральний характер ускладнень хіміопроменевої терапії чинили вплив радикальна ПТ+ХТ на легені (WR=2,39, p=0,003) і паліативна ПТ на метастази (WR=1,77, p=0,039). Якщо в групі чоловіків такий саме зв'язок ускладнень з проведенням лікуванням зберігався (відповідно WR=2,06, p=0,012 і WR=1,79, p=0,036), то у жінок мала місце лише залежність від виконаної комбінованої (ПТ+ХТ) радикальної терапії (WR=70,71, p<0,001).

Усього наявність тих або інших ускладнень терапевтичних заходів РЛ встановлено в 23 % випадків – у 22 % від числа чоловіків і 32 % жінок (відмінності достовірні; χ^2 =8,52, p=0,004). За даними дисперсійного аналізу підтверджено вплив статі хворих на частоту розвитку ускладнень лікування (D=3,90, p=0,001).

Мієлодепресію виявлено в 7 % випадків, легеневу гіпертензію та гострий променевий пневмоніт – в 3 %, кровохаркання, гостру судинну недостатність, променевий езофагіт, гострий коронарний синдром, неприборкану блювоту, променевий фіброз легенів і гострий ТІН – відповідно в 2 %, гостре порушення мозкового кровообігу та тромбофлебіт – в 1 %. На частку інших постпроменевих ускладнень припадало від 0,8 до

0,2 % випадків. набряк легенів і шлунково-кишкова кровотеча мали місце тільки в групі чоловіків, а гостра судинна недостатність у жінок зустрічалася в 2,4 рази частіше ($\chi^2=3,94$, $p=0,047$).

Як продемонстрував аналіз Брауна-Форсайта, достовірний вплив статі на виникнення ускладнень стосувався променевого фіброзу легень ($BF=3,91$, $p=0,001$), полінейропатії ($BF=5,13$, $p=0,024$), гострої судинної недостатності ($BF=5,59$, $p=0,018$), набряку легень ($BF=4,45$, $p=0,035$), променевого езофагіту ($BF=12,42$, $p<0,001$) і шлунково-кишкової кровотечі ($BF=6,13$, $p=0,014$).

Радикальна ПТ+ХТ на легені чинить вірогідний вплив на розвиток мієлодепресії ($BF=9,64$, $p=0,002$), з паліативною ПТ+ХТ на пухлину пов'язано виникнення гострого ТІН ($BF=4,18$, $p=0,041$), а паліативна ПТ на метастази впливає на приєднання герпетичної інфекції ($BF=6,03$, $p=0,014$), розвиток гострого коронарного синдрому ($BF=5,02$, $p=0,025$) та формування набряку легенів ($BF=9,89$, $p=0,001$).

Як Ω , так і Ψ чинять достовірний вплив на розвиток мієлодепресії (відповідно $BF=14,49$, $p<0,001$ і $BF=24,79$, $p<0,001$). Крім того, від Ω залежить розвиток ТІН ($BF=15,14$, $p<0,001$) і променевого езофагіту ($BF=4,43$, $p=0,036$), а від Ψ – виникнення тромбоемболії легеневої артерії ($BF=5,79$, $p=0,016$).

Середня кількість побічних негативних дій ПТ і ХТ на одного хворого з кістковими метастазами була достовірно на $\frac{1}{4}$ більшою ($t=2,35$, $p=0,020$). У таких пацієнтів на розвиток ускладнень лікувальних заходів, окрім Ω ($D=5,71$, $p<0,001$), чинило негативний вплив застосування препаратів платини ($D=2,81$, $p=0,018$), таксанів ($D=3,03$, $p=0,012$) і камптотецидів ($D=3,43$, $p=0,005$).), тоді як у хворих без метастазів у кістки – тільки алкілантів ($D=4,40$, $p=0,001$).

Шлунково-кишкова кровотеча виникала виключно у чоловіків, тоді як променевий езофагіт – удвічі частіше у жінок, а вірогідний вплив статі на ці ускладнення демонструє виконаний ANOVA ($D=6,13$, $p=0,014$ і $D=12,42$, $p<0,001$). Виникнення променевого езофагіту залежало від сумарної Ω ($D=4,43$, $p=0,036$), але сказане стосувалося лише чоловіків ($D=6,11$, $p=0,014$). У групі жінок, що страждають на РЛ, констатований зв'язок розвитку гострого панкреатиту з Ω на віддалені метастази (головний мозок, печінка, кістки, надниркові залози та ін.) ($D=8,21$, $p=0,004$).

Розвиток променевого езофагіту залежав від інтегральної тяжкості перебігу пухлинного процесу ($D=4,89$, $p=0,027$), наявності плоскоклітинної і крупноклітинної карцином (відповідно $D=4,06$, $p=0,044$ і $D=6,61$, $p=0,010$), гострий панкреатит виявився тісно пов'язаним з локалізацією РЛ ($D=4,42$, $p=0,036$), тромбоз мезентеріальних судин – з аденокарциномою ($D=4,75$, $p=0,030$).

Інтегральні зміни показників пухлинних маркерів $E>2$ в.о. виявлено у 32 % від числа обстежених хворих на РЛ. Якщо у здорових людей параметри TGF β 1 склали $53,4\pm 0,56$ нг/мл, VEGF – $90,0\pm 5,28$ пг/мл, ОР – $22,0\pm 0,86$

нг/мл, ОС – $5,3 \pm 0,40$ нг/мл, CRP – $1,8 \pm 0,15$ мг/л, FN – $715,1 \pm 8,24$ мкг/мл і $\alpha 2\text{MG}$ – $2,8 \pm 0,12$ г/л, то у хворих на РЛ вони виявилися більшими ($p < 0,001$) відповідно у 8,0 ($t=27,50$), 5,7 ($t=35,39$), 1,9 ($t=15,05$), 2,7 ($t=11,67$), 4,7 ($t=18,78$), 1,1 ($t=3,67$) і 1,3 ($t=5,24$) рази, що ($>M+SD$ здорових) виявлено в 100,0 %, 100,0 %, 98,3 %, 97,4 %, 99,1 %, 33,9 % і 42,6 % випадків. На інтегральний стан пухлинних маркерів впливали форма РЛ ($WR=2,11$, $p=0,049$), дрібноклітинний морфологічний варіант ($WR=2,91$, $p=0,008$), наявність аденокарциноми ($WR=2,34$, $p=0,029$) і крупноклітинної карциноми ($WR=2,65$, $p=0,015$), проростання пухлини в стравохід ($WR=2,67$, $p=0,014$) та кількість метастазів у лімфатичні вузли на одного хворого ($WR=1,59$, $p=0,013$).

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу, на параметри $\text{TGF}\beta 1$ впливає метастатичне ураження печінки ($D=2,49$, $p=0,021$), на рівень VEGF – розвиток обтураційного ателектазу ($D=1,90$, $p=0,009$), проростання пухлини в трахею ($D=1,80$, $p=0,015$) і ребра ($D=1,62$, $p=0,036$), наявність метастазів у надключичних ($D=1,83$, $p=0,013$), біфуркаційних ($D=1,57$, $p=0,047$) і зачеревних ($D=4,07$, $p < 0,001$) лімфатичних вузлах, на вміст ОР – значення GDT ($D=1,98$, $p=0,044$), проростання пухлини в грудну стінку ($D=1,85$, $p=0,016$), метастазування в лопатки ($D=2,19$, $p=0,003$) і плечові кістки ($D=1,78$, $p=0,023$), на концентрацію ОС – середня кількість метастазів у кістках на одного хворого ($D=2,56$, $p=0,002$), на показники CRP – плоскоклітинний і крупноклітинний варіанти карциноми (відповідно $D=2,09$, $p=0,032$ і $D=3,97$, $p < 0,001$), кількість груп метастазів у віддалених органах ($D=2,33$, $p=0,016$), метастазування «легеня в легеню» ($D=2,07$, $p=0,034$), в нирки ($D=4,14$, $p < 0,001$) і в підшлункову залозу ($D=3,64$, $p < 0,001$), на FN – наявність аденокарциноми ($D=1,88$, $p=0,035$), на $\alpha 2\text{MG}$ – метастазування в головний мозок ($D=2,49$, $p=0,027$).

Аналіз множинної регресії дозволив встановити прямі залежності від кількості і характеру метастазів рівнів ОР ($R=+2,07$, $p=0,041$), ОС ($R=+4,01$, $p < 0,001$), CRP ($R=+5,33$, $p < 0,001$), FN ($R=+2,14$, $p=0,034$), $\alpha 2\text{MG}$ ($R=+4,86$, $p < 0,001$). Виявлені прямі кореляційні зв'язки значень $\text{TGF}\beta 1$ з IWT ($r=+0,337$, $p < 0,001$), кількістю метастазів у лімфатичні вузли ($r=+0,192$, $p=0,047$) і віддалені органи ($r=+0,204$, $p=0,029$), а також обернене співвідношення з GDT ($r=-0,504$, $p < 0,001$).

На тривалість життя хворих впливав рівень в крові ОР ($D=3,86$, $p=0,047$), з яким також існує обернений кореляційний зв'язок ($r=-0,252$, $p=0,015$). Окрім того, має місце обернена кореляція з параметрами фібронектинемії ($r=-0,209$, $p=0,046$).

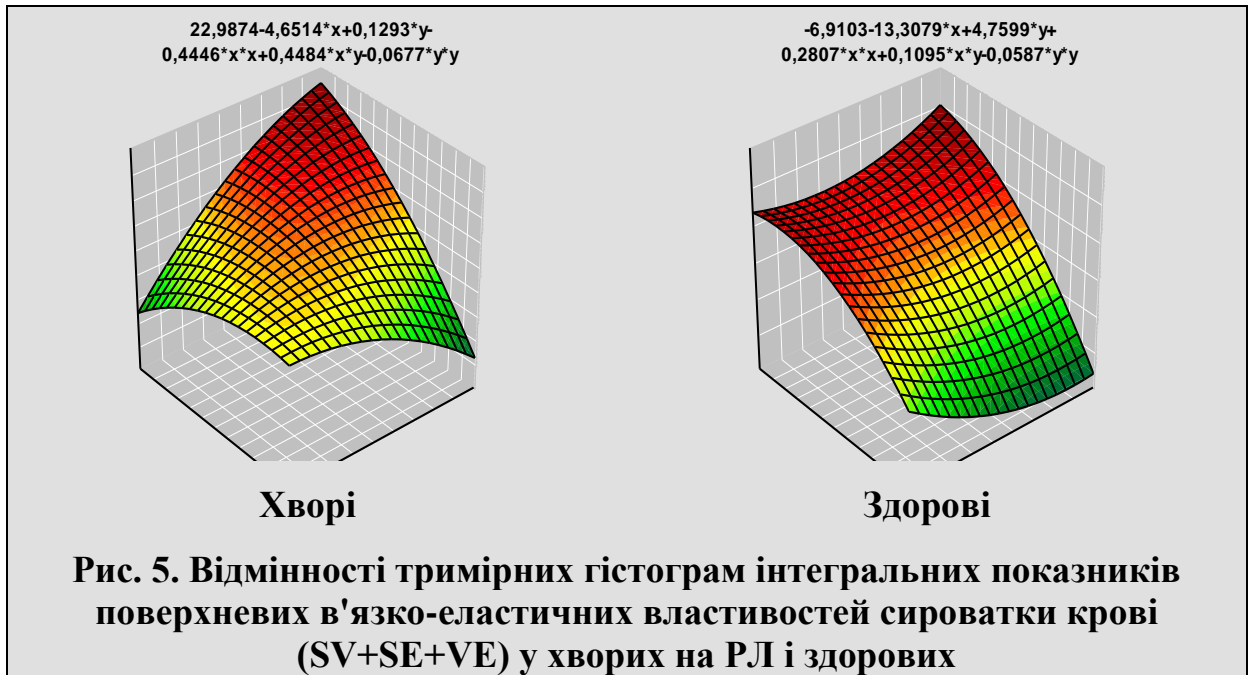
Як свідчить ANOVA/MANOVA, рівень змін пухлинних маркерів у крові впливає на інтегральні клінічні ознаки РЛ ($WR=2,43$, $p=0,010$). За результатами ANOVA, від вмісту $\text{TGF}\beta 1$ залежать центральна або периферична форма РЛ ($D=6,42$, $p=0,013$), розвиток дрібноклітинного гістологічного варіанту хвороби ($D=5,03$, $p=0,027$), ступінь диференціювання пухлинного процесу ($D=4,21$, $p=0,021$) і його інтегральної тяжкості ($D=16,65$,

$p < 0,001$), від концентрації VEGF – формування або аденокарциноми ($D=9,61$, $p=0,002$), або плоскоклітинної карциноми ($D=4,70$, $p=0,032$), від $\alpha 2MG$ – крупноклітинної карциноми ($D=4,02$, $p=0,047$), від CRP і FN – кількість метастазів у лімфатичних вузлах (відповідно $D=3,22$, $p=0,006$ і $D=2,63$, $p=0,020$). Як показав аналіз множинної регресії, від інтегрального стану вивчених у крові онкомаркерів прямо залежать значення GDT ($R=+20,58$, $p < 0,001$), STT ($R=+4,16$, $p < 0,001$) і IWT ($R=+2,74$, $p=0,007$), а також середня кількість метастазів у віддалених органах на одного хворого ($R=+2,22$, $p=0,029$).

У хворих групи з $E > 2$ в.о. в 4,0 рази частіше виявляли недрібноклітинний рак легені ($\chi^2=4,89$, $p=0,027$), у 3,8 рази – ексудативний канкрозний плеврит ($\chi^2=7,53$, $p=0,006$) і в 8,3 рази – обтураційний ателектаз ($\chi^2=5,48$, $p=0,019$), але в 5,7 рази рідше виявляли компресійний легеневий синдром ($\chi^2=4,03$, $p=0,045$).

За даними аналізу Уїлкоксона-Рао, параметри E чинять достовірний вплив на характер ускладнень лікування ($WR=2,30$, $p=0,021$). Як демонструє однофакторний дисперсійний аналіз, на кількість ускладнень радіохіміотерапії чинять вплив схожі параметри в крові хворих на РЛ TGF β 1 ($D=2,50$, $p=0,047$), VEGF ($D=3,07$, $p=0,019$), CRP ($D=8,89$, $p < 0,001$) і FN ($D=2,58$, $p=0,041$). Встановлений достовірний зв'язок розвитку променевого фіброзу легень з рівнем FN ($D=5,28$, $p=0,024$) і $\alpha 2MG$ ($D=4,19$, $p=0,043$), а гострого променевого пневмоніту – тільки з $\alpha 2MG$ ($D=12,01$, $p=0,001$), легеневої гіпертензії – лише з FN ($D=6,49$, $p=0,012$). TGF1 чинить негативний вплив на появу гострого ТІН ($D=7,07$, $p=0,009$), а ОР – на виникнення різних ступенів тяжкості гострого порушення мозкового кровообігу ($D=4,14$, $p=0,044$). Існує пряма регресійна залежність кількості ускладнень лікувальних заходів від початкових параметрів TGF β 1 ($R=+2,61$, $p=0,010$), ОР ($R=+1,99$, $p=0,049$) і CRP ($R=+5,15$, $p < 0,001$). Зважаючи на виконану статистичну обробку отриманих даних дослідження, прогнознегативним критерієм щодо кількості ускладнень хіміопроменевої терапії є показники TGF β 1 > 520 нг/мл ($> M+SD$ хворих на РЛ). На нашу думку, рівень у крові хворих на РЛ $\alpha 2MG > 5$ г/л потребує контролю стану органів дихання в процесі спостереження за хворими.

Інтегральні зміни показників АРВК $E > 2$ в.о. виявлено у 21 % від кількості обстежених хворих на РЛ. Якщо у здорових людей параметри VV склали $1,3 \pm 0,03$ мПа \times с, SV – $15,5 \pm 0,23$ мН/м, SE – $42,8 \pm 0,68$ мН/м, ST – $42,8 \pm 0,25$ мН/м, TR – $114,4 \pm 3,03$ с, VE – $23,7 \pm 1,04$ мН/м, то у хворих на РЛ значення VV виявилися достовірно більшими в 2,3 рази ($t=34,75$, $p < 0,001$), SE на 4 % ($t=2,04$, $p=0,043$), ST на 1 % ($t=1,97$, $p=0,049$) і TR на 7 % ($t=1,97$, $p=0,049$) (рис. 5), що ($> M+SD$ здорових) відповідно виявлено в 100 %, 5 %, 18 % і 17 % випадків.



За даними багатofакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, на інтегральний стан АРВК впливає локалізація РЛ (WR=1,58, p=0,019), наявність компресійного легеневого синдрому (WR=1,64, p=0,013), кількість метастазів на одного хворого у лімфатичні вузли (WR=2,04, p=0,001) і у віддалені органи (WR=3,55, p<0,001).

Як свідчить виконаний ANOVA, зі статтю хворих на РЛ пов'язані параметри SV (D=2,69, p=0,013), які у чоловіків виявилися достовірно (на 8 %) більшими (t=2,87, p=0,005). На показники VV чинять дисперсійний вплив дрібноклітинна форма РЛ (D=5,46, p=0,021), наявність компресійного легеневого синдрому (D=4,16, p=0,044), метастази в надниркові залози (D=6,99, p=0,009) і ребра (D=7,37, p=0,008), кількість метастазів у лімфатичних вузлах на одного хворого (D=5,39, p=0,022), на SV – розвиток ексудативного плевриту (D=2,69, p=0,013), проростання пухлини в ребра (D=3,33, p=0,003), стиснення верхньої порожнистої вени (D=2,22, p=0,038) і метастазування в головний мозок (D=2,74, p=0,012), на SE – метастази в підключичні лімфатичні вузли (D=1,79, p=0,041), груднину (D=1,82, p=0,036), плечову кістку (D=2,60, p=0,002) і хребет (D=3,20, p<0,001), на ST – показник GDT (D=2,26, p=0,047), на TR – метастази в хребті (D=4,61, p=0,038) і підшлунковій залозі (D=3,22, p<0,001), на VE – метастази в хребті (D=1,74, p=0,037) і недрібноклітинна форма РЛ (D=2,34, p=0,003).

Аналіз множинної регресії показав пряму залежність інтегрального стану клінічних ознак РЛ від показника VV (R=+2,28, p=0,025) і від характеру метастазування пухлини та кількості метастазів у лімфатичних вузлах (R=+2,74, p=0,007). Показник VV прямо корелює з ІWT (r=+0,231, p=0,013) і кількістю метастазів у лімфатичних вузлах (r=+0,360, p<0,001), а значення TR і VE обернено співвідносяться з кількістю метастазів у віддалених органах (відповідно r=-0,189, p=0,043 і r=-0,238, p=0,011) (рис. 6-7).

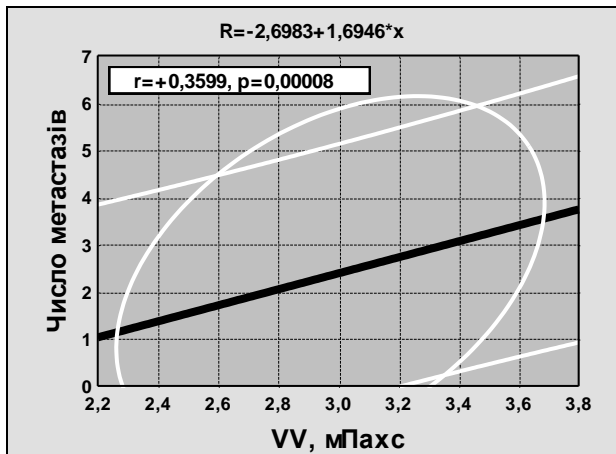


Рис. 6. Прямі кореляційно-регресійні зв'язки показника VV з кількістю груп метастазів в лімфатичних вузлах хворих на РЛ

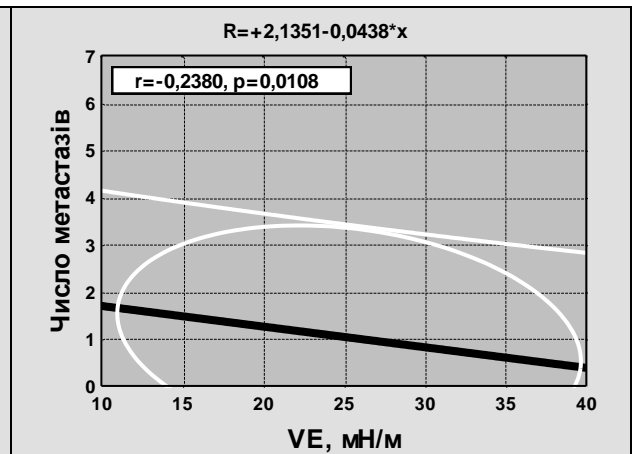


Рис. 7. Обернені кореляційно-регресійні зв'язки показника VE з кількістю груп метастазів у віддалених органах хворих на РЛ

Відсутні кореляційні зв'язки між окремими показниками АРВК й такими пухлинними маркерами, як ОР, ОС і FN. У свою чергу, з усіма без виключення параметрами АРВК існують прямі взаємовідносини рівня VEGF, який у таких хворих є важливим складовим компонентом ЕФС і розвитку неангіогенезу та прогностичним чинником високої агресії РЛ. Окрім сказаного, VV позитивно корелює з TGF β 1 ($r=+0,197$, $p=0,035$) і CRP ($r=+0,293$, $p=0,002$), а ST і TR прямо співвідносяться з TGF β 1 (відповідно $r=+0,209$, $p=0,025$ і $r=+0,191$, $p=0,042$) і обернено з α 2MG ($r=-0,190$, $p=0,042$ і $r=-0,266$, $p=0,004$).

За даними аналізу Уїлкоксона-Рао, характер ускладнень хіміопроменевої терапії РЛ тісно пов'язаний із загальним станом АРВК ($WR=4,57$, $p<0,001$). На кількість ускладнень від проведених лікувальних заходів з розрахунку на одного хворого достовірно впливають початкові показники в крові VV ($D=20,01$, $p<0,001$), SV ($D=4,86$, $p=0,001$), SE ($D=4,20$, $p=0,003$), ST ($D=6,31$, $p<0,001$) і TR ($D=3,07$, $p=0,020$), що демонструє виконаний ANOVA. При цьому, значення VV чинять дисперсійний вплив на розвиток променевого пневмофіброзу ($D=5,06$, $p=0,026$), формування мієлодепресії ($D=9,68$, $p=0,002$) і появу різного за ступенем тяжкості гострого порушення мозкового кровообігу ($D=27,77$, $p<0,001$), параметри SE і TR – на виникнення гострого променевого пневмоніту (відповідно $D=5,37$, $p=0,022$ і $D=4,67$, $p=0,033$), ST і VE – гострого ТІН ($D=8,62$, $p=0,004$ і $D=4,42$, $p=0,038$) і гострого променевого езофагіту ($D=8,12$, $p=0,006$ і $D=8,21$, $p=0,005$).

Аналіз множинної регресії свідчить про пряму залежність ускладнень РЛ і процесів метастазування пухлинного процесу від рівня SV ($R=+3,98$, $p<0,001$) і негативну – з VE ($R=-3,33$, $p=0,002$). Враховуючи виконану статистичну обробку отриманих даних дослідження, зроблено висновок, який має практичну спрямованість: показники SV >20 мН/м ($>M+SD$ хворих) є

прогнознегативними щодо можливих ускладнень подальшої радіохіміотерапії хворих на РЛ.

У здорових людей показники VEGF в крові складають $90,0 \pm 5,28$ пг/мл, ET1 – $4,0 \pm 0,10$ пг/мл, TxA2 – $8,0 \pm 1,56$ нг/мл, HCys – $9,3 \pm 0,48$ мкмоль/л, PGI2 – $72,6 \pm 9,01$ нг/мл, NO₂ – $5,1 \pm 0,06$ мкмоль/л, cGMP – $11,2 \pm 0,20$ пмоль/мл, ESel – $241,6 \pm 12,93$ нг/мл, PSel – $40,8 \pm 1,60$ нг/мл. РЛ супроводжується підвищенням в 4,7 рази параметрів VEGF ($t=16,82$, $p<0,001$), в 1,9 рази ET1 ($t=9,00$, $p<0,001$), на 68 % HCys ($t=7,69$, $p<0,001$), на 23 % cGMP ($t=4,89$, $p<0,001$), на 17 % PSel ($t=3,52$, $p=0,001$) і на 12% NO₂ ($t=2,43$, $p=0,018$) при зменшенні на $\frac{3}{4}$ значень простациклінемії ($t=6,73$, $p<0,001$). Зміни ($<M \pm SD>$ здорових) показників VEGF виявлено в 100 % випадків, ET1 – в 90%, PGI2 – в 79 %, HCys – в 76 %, cGMP – в 71 %, NO₂ – в 53 % і PSel – в 50 %.

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, на інтегральний стан ЕФС впливає стать хворих (WR=3,50, $p=0,005$), але не їх вік (WR=1,06, $p=0,213$), тривалість захворювання (WR=0,91, $p=0,572$), морфологічний варіант (WR=0,57, $p=0,812$) і стадія РЛ (WR=1,23, $p=0,189$). У групі жінок виявилися достовірно більшими на 20 % показники VEGF ($t=2,13$, $p=0,040$), на 28 % ET1 ($t=2,61$, $p=0,013$) і на 24 % ESel ($t=4,54$, $p<0,001$).

Мав місце вплив морфологічного варіанту РЛ на рівень тромбоксанемії ($D=2,08$, $p=0,047$), а стадія захворювання чинила дію на вміст в крові ET1 ($D=2,44$, $p=0,038$) і NO₂ ($D=3,73$, $p=0,009$). Виконаний регресійний аналіз показав пряму залежність від віку хворих показників ET1 ($R=+2,39$, $p=0,024$) і cGMP ($R=+2,09$, $p=0,046$), від тривалості захворювання – значень HCys ($R=+2,12$, $p=0,044$), від стадії патологічного процесу – параметрів VEGF ($R=+2,53$, $p=0,017$) і ET1 ($R=+2,19$, $p=0,037$). У хворих на недрібноклітинний РЛ виявилися більшими на 22 % параметри Р-селектинемії ($t=3,39$, $p=0,002$). У таких пацієнтів вірогідно відрізнялися від значень у здорових людей рівні NO₂ ($t=2,86$, $p=0,008$) і того ж PSel ($t=5,74$, $p<0,001$), чого не спостерігалось при дрібноклітинному РЛ. До маркерів РЛ належать TGFβ1, FN і OP. Їх рівні у сироватці крові обстежених хворих відповідно складала $411,9 \pm 12,48$ нг/мл, $742,7 \pm 7,50$ мкг/мл і $40,4 \pm 1,13$ нг/мл, що високодостовірно ($p<0,001$) перевищує аналогічні показники у здорових людей – у 7,8 рази ($t=25,50$), на 10 % ($t=6,13$) і на 90 % ($t=12,54$). Рівень фібронектинемії при РЛ позитивно корелює з показниками VEGF ($r=+0,620$, $p<0,001$), PGI2 ($r=-0,619$, $p<0,001$) і ESel ($r=+0,483$, $p=0,002$), TGFβ1 – прямо з VEGF ($r=+0,352$, $p=0,030$) і обернено з PSel ($r=0,378$, $p=0,019$), вміст OP має позитивне співвідношення з концентрацією HCys ($r=+0,331$, $p=0,043$). Таким чином, існують тісні взаємозв'язки маркерів пухлинного процесу зі станом ЕФС у хворих на РЛ.

Стосовно оптимізації медичної технології ПТ хворих на РЛ зроблено наступні висновки: 1) оптимальна доза опромінення лише при аденокарциномі верхньої частки легені у чоловіків має бути не менше 72 Гр, підведеною в розщепленому режимі; 2) використання алкілантів в контексті доповнення ПТ є чинником ризику розвитку гострого порушення мозкового

кровообігу; 3) доза опромінення >79 Гр належить до факторів ризику розвитку мієлодепресії, а задля профілактики такого ускладнення ПТ у чоловіків з верхньочастковим РЛ доцільне паралельне уведення мієлостимуляторів; 4) початковий рівень в крові $\alpha 2\text{MG} > 5$ г/л в процесі подальшого застосування ПТ вимагає динамічного контролю функціонального стану органів дихання; 5) усім хворим показано застосування ПЕТ- ^{18}F -ДГ/КТ для вибору методики ПТ і моніторингу за ефективністю проведеного лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації подано теоретичне узагальнення результатів і досягнуте вирішення науково-практичної проблеми онкології і радіології – підвищення ефективності променевої терапії хворих на РЛ з урахуванням гендерних особливостей різних варіантів перебігу РЛ, клініко-патогенетичної значущості пухлинних маркерів та розробки прогностичних критеріїв перебігу захворювання і можливих ускладнень лікування.

1. Існують гендерні особливості перебігу РЛ, які стосуються локалізації патологічного процесу (у чоловіків частіше ліворуч і в середостінні, у жінок – праворуч, локально у верхніх, середніх та нижніх частках), параметрів STT у маніфестному дебюті захворювання (у жінок рівень вищий), форми пухлини (переважання центральної у чоловіків й периферійної у жінок), частоти плоскоклітинної карциноми у чоловіків і аденокарциноми у жінок, характеру метастазування в лімфатичні вузли, при цьому статевий диморфізм виживаності хворих був відсутній.

2. Статевий диморфізм перебігу верхньочасткового РЛ визначається частішим розвитком у чоловіків дрібноклітинного й плоскоклітинного раку, але меншим ступенем диференціації пухлинного процесу, а у жінок – розвитком аденокарциноми, відсутності верхівкового раку Панкоста-Тобіаса, крупноклітинного варіанту карциноми, більшою частотою віддалених метастазів (зокрема, у легені й хребет), а також STT аденокарциноми, тоді як гендерні особливості виживаності хворих з таким РЛ відсутні.

3. Метастатичне ураження кістяка спостерігається у 21,8% від числа хворих на РЛ, серед яких співвідношення змін в хребті, периферійних кістках й суглобах складає 2:2:1, відзначається проростанням пухлини в ребра, на що в цілому чинять вплив локалізація раку (переважно у верхній частці), його форма (як правило, периферична, $p < 0,001$), морфологічний варіант (зазвичай аденокарцинома, $p < 0,006$), що пов'язано з іншими клінічними проявами захворювання (наявністю компресійного синдрому ($p < 0,005$) й проростанням в трахею з одного боку, метастазуванням в хребет, клубову кістку та щелепу з іншого), з рівнем в крові остеоасоційованих маркерів, при цьому корелює з числом віддалених метастазів ($p < 0,007$), залежить від супутньої патології, яка впливає на виживаність хворих.

4. МГМ виникають у 7,5% від числа хворих на РЛ (у 2,2 рази частіше у жінок), на що впливають периферійна форма, морфологічний варіант (плоско- й крупноклітинна карциноми) та інтегральна тяжкість пухлинного

процесу, наявність ексудативного канкрозного плевриту, проростання пухлини в середостіння, прямо корелюючи з метастазуванням в надключичні, пахові і зачеревні лімфатичні вузли, перикард, надниркові залози, черевну стінку, печінку й підшлункову залозу, а прогностичними критеріями МГМ можуть бути параметри в крові TGF β 1 ($p < 0,001$), VEGF ($p < 0,001$) і ОР ($p < 0,001$). В 6% випадків ускладнень ПТ спостерігається різне за ступенем тяжкості гостре порушення мозкового кровообігу, яке щільно пов'язано із супутніми артеріальною гіпертензією й цукровим діабетом, формою РЛ, кількістю груп метастазів в лімфатичних вузлах (але не в головному мозку), з використанням в комплексному лікуванні протипухлинних хіміотерапевтичних алкілюючих засобів, при цьому виживаність пацієнтів з МГМ менша, ніж решти хворих на РЛ.

5. Метастази у нирки (виключно у чоловіків і частіше праворуч), в паранефральні зачеревні лімфатичні вузли і в надниркові залози спостерігаються відповідно у 2%, 2% і 3% від числа хворих на РЛ, що залежить від локалізації первинного пухлинного процесу, ступеня його диференціації та інтегральної тяжкості. В 6% випадків ускладнень радіохіміотерапії розвивається гострий ТІН на тлі передіснуючих хронічних стромально-каналіцеєвих змін, що погіршує виживаність пацієнтів, причому, в процесі ПТ відбувається підвищення параметрів фібронектинурії, β 2-мікроглобулінурії й модуля в'язкоеластичності сечі при зменшенні рівня урикурії і ST, а чинником ризику є медіастинальний варіант і центральна форма РЛ, застосування в комплексному лікуванні таксанів (доцетакселу, паклітакселу).

6. Розподіл частоти проростання РЛ в стравохід, метастазування в підшлункову залозу, мезентеріальні й пахові лімфатичні вузли, в черевну стінку та кишечник склало 3:2:2:1:1:1, що має певні гендерні особливості і на що впливають тривалість захворювання, форма пухлинного процесу (центральна, периферійна), гістологічний його варіант (дрібноклітинний, аденокарцинома), причому, прогностичну значущість мають параметри TGF β 1, а виживаність хворих з пухлинними ураженнями гастроентеральної зони гірша.

7. ПТ на первинну пухлину виконана у 85,5% від числа хворих в співвідношенні кількості 1:2:3 курсів як 68:56:1, причому, найвищий Ω проведено безпосередньо на пухлинний процес в легенях, менший – на віддалені метастази, ще менший – на лімфатичні вузли з метастазами. Паралельно найбільшим Ψ відрізнялося використання алкалоїдів барвінку, камптотецинів й антрациклінових антибіотиків, при цьому на тривалість життя пацієнтів негативно впливають локалізація й форма РЛ, розвиток параканкрозного ексудативного плевриту, проростання пухлини в трахею, стравохід і грудну стінку.

8. Показник клінічного об'єму пухлини більший, а значення внутрішньомодальної варіабельної макроскопічного обсягу менші, що визначені за допомогою ПЕТ-18F-ДГ у порівнянні з такими за даними КТ, до

того ж ПЕТ на підставі аналізу метаболічного зображення дозволяє прогнозувати характер подальшої ПТ, підвести енергію випромінювання до найбільш функціонально-активної ділянки пухлини, що врешті-решт забезпечує зростання загальної виживаності ($p < 0,001$), підвищення ефективності променевої терапії ($p < 0,001$), зменшує її вплив на здорові тканини легені, а в результаті знижує частоту побічних проявів ПТ і, як наслідок, покращує якість життя пацієнтів.

9. Інтегральний характер ускладнень ПТ+ХТ відзначається у 23,3% від числа хворих на РЛ. Найбільш вірогідний зв'язок між характером ПТ і появою ускладнень спостерігається при проведенні радикальної променевої терапії на первинну пухлину в поєднанні з ХТ ($p < 0,001$). Паліативна ПТ на віддалені метастази, має статевий диморфізм (променеви пневмофіброз, езофагіт, полінейропатія, гостра судинна недостатність, набряк легенів, шлунково-кишкова кровотеча), визначається потужністю ПТ+ХТ (розвиток мієлодепресії), високими параметрами Ω (ТІН, езофагіт) і Ψ (тромбоемболія гілок легеневої артерії).

10. У хворих на РЛ зростають в крові показники усіх вивчених пухлинних маркерів (TGF β 1, VEGF, CRP, ОР, ОС, α 2MG, FN), що спостерігається відповідно в 100%, 100%, 99%, 98%, 97%, 43% і 34% випадків. Це пов'язано з формою захворювання (центральна, периферійна), морфологічним варіантом (дрібноклітинний, аденокарцинома, плоскоклітинна й крупноклітинна карцинома), зі ступенем диференціації і з інтегральною тяжкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини (з ексудативним плевритом, компресійним синдромом, обтураційним ателектазом) і з особливостями метастазування, в той саме час вихідний високий рівень маркерів мало впливає на 3-річну виживаність пацієнтів, а прогнознегативними критеріями відносно перебігу РЛ є параметри ОР, тоді як в контексті можливих ускладнень ПТ+ХТ – концентрації TGF β 1 і α 2MG.

11. РЛ у кожного п'ятого хворого супроводжується інтегральними змінами АРВК, які проявляються підвищенням рівнів VV, SE, ST і TR, на що впливають стать пацієнтів (VE), локалізація пухлини, її структура, ступінь диференціації й тяжкість перебігу (VV, ST, VE), кількість метастазів в лімфатичних вузлах, віддалених органах і скелеті (VV, VE), залучення до процесу плеври та ребер (SV), розвиток компресійного легеневого синдрому (VV, TR), метастазування в хребет (SE, TR, VE), надниркові залози (VV), головний мозок (SV) і підшлункову залозу (TR), при цьому, поверхнево-активні, в'язкоеластичні й релаксаційні властивості крові корелюють з VEGF та іншими параметрами пухлинних маркерів, а прогностичну значущість відносно перебігу захворювання і розвитку ускладнень ПТ+ХТ відповідно мають показники об'ємної та поверхневої в'язкості.

12. РЛ супроводжується змінами ЕФС у вигляді підвищення параметрів VEGF, ET1, NO2, HScys, PSe1 і cGMP при зменшенні значень простациклінемії, що відповідно спостерігається в 100%, 90%, 79%, 76%, 71%, 53% та 50% випадків, має статевий диморфізм (у жінок порушення

більше), пов'язане з віком хворих (ET1, cGMP), тривалістю захворювання (HCys), морфологічним варіантом (TxA2) і стадією (VEGF, ET1, PSeI, NO2) пухлини легені, а показники VEGF, Pgl2 і ESeI мають кореляційні зв'язки з онкомаркерами (TGFβ1, FN, OP), що може мати прогностичну значущість при проведенні ПТ.ПТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Факт наявності метастазів в підщелепні лімфатичні вузли за відсутності таких у бронхопульмональні належить у чоловіків до додаткових діагностичних критеріїв пухлини Панкоста-Тобіаса.

2. Оптимальна доза опромінення лише аденокарциноми верхньої частки легені у чоловіків має бути не менше 72 Гр, підведеною в розщепленому режимі.

3. Прогнознегативними ознаками відносно розвитку кісткових метастазів при РЛ можуть бути показники в крові $OP > 50$ нг/мл, $OC > 20$ нг/мл, $VEGF > 600$ пг/мл і $FN > 800$ мкг/мл.

4. Хронічна хвороба нирок при РЛ під час проведення ПТ+ХТ являє собою тло для нашарування гострого «радіаційно-медикаментозного ТІН».

5. Прогнознегативними критеріями для тривалості життя пацієнтів з РЛ є початкові параметри $GDT < 0,3$ балів, $IWT > 4$ в.о. і $VV > 3,5$ мПа×с, а відносно кількості можливих ускладнень ПТ – рівні $TGF\beta 1 > 520$ нг/мл і $SV > 20$ мН/м.

6. Додаткове використання алкілантів при проведенні ПТ у хворих на РЛ є чинником ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу.

7. Показник $\Omega > 1,3$ в.о. є прогнознегативним чинником розвитку ТІН і променевого езофагіту, а $\Psi > 0,5$ в.о. – тромбоемболії легеневої артерії.

8. Доза опромінення первинної пухлини та віддалених метастазів > 79 Гр належить до чинників ризику розвитку мієлодепресії, а для профілактики такого ускладнення ПТ у чоловіків з верхньочастковим РЛ доцільно паралельне уведення мієлостимуляторів (наприклад, філграстиму або нейпогену).

9. Початковий рівень в крові хворих на РЛ $\alpha 2MG > 5$ г/л в процесі подальшого застосування ПТ вимагає динамічного контролю функціонального стану органів дихання.

10. Усім хворим на РЛ показано застосування ПЕТ- ^{18}F -ДГ/КТ для вибору характеру ПТ і моніторингу за ефективністю лікування пацієнтів.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Думанский ЮВ, Синяченко ОВ, Столярова ОЮ. Радиохимиотерапия рака легких: монографія. Краматорськ: Друкарський дім; 2017. 135 с. (*Особистий внесок: виконано обстеження та лікування всіх хворих на РЛ, здійснено ПЕТ дослідження, проаналізовано дані літератури*).

2. Dumanskiy YV, Stoliarova OY, Syniachenko OV, Iegudina ED. Endotelial dysfunction of vessels at lung cancer. *Experimental Oncology*.

2015;37(4):277-80. *(Особистий внесок: проведено обстеження хворих на РЛ та їх лікування, в тому числі ПТ у всіх без винятку випадках, підготовлено статтю до друку).*

3. Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Синяченко ОВ, Егудина ЕД. Костный метаболизм и остеопороз в онкологической практике. Боль Суставы Позвоночник. 2015;19(3):5-9. *(Особистий внесок: виконано обстеження хворих на РЛ та їх лікування, в тому числі ПТ, проаналізовано дані літератури за проблемою, підготовлено статтю до друку).*

4. Синяченко ОВ, Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Егудина ЕД. Место опухоли Панкоста-Тобиаса среди верхнедолевого рака легкого. Український пульмонологічний журнал. 2015;90(4):32-4. *(Особистий внесок: проаналізовано дані літератури за проблемою, проведено обстеження хворих, виконано ПТ, підготовлено статтю до друку).*

5. Синяченко ОВ, Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Степко ВА, Егудина ЕД. «Костно-суставная» форма рака легких. Український ревматологічний журнал. 2015;62(4):19-24. *(Особистий внесок: проаналізовано дані літератури за проблемою, виконано ПТ, підготовлено статтю до друку).*

6. Столярова ОЮ, Думанский ЮВ, Синяченко ОВ, Егудина ЕД. Метастазы в позвоночник при раке легкого. Боль Суставы Позвоночник. 2015;20(4):8-14. *(Особистий внесок: виконано написання статті, проаналізовано дані літератури за проблемою, виконано ПТ, підготовлено статтю до друку).*

7. Думанский ЮВ, Синяченко ОВ, Столярова ОЮ, Степко ВА. Половой диморфизм течения рака легкого. Туберкулез легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2016;25(2):30-35. *(Особистий внесок: проаналізовано дані літератури за проблемою, проведено обстеження хворих різної статі, виконано ПТ у чоловіків та жінок, визначено гендерні особливості перебігу й ефективності лікування РЛ, підготовлено статтю до друку).*

8. Синяченко ОВ, Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Кметюк ЯВ. Клиническое значение опухолевых маркеров при раке легкого. Туберкулез легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2016;24(1):121-125. *(Особистий внесок: проаналізовано перебіг РЛ та ефективність лікувальних заходів в залежності від вихідних параметрів пухлинних маркерів, підготовлено статтю до друку).*

9. Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Синяченко ОВ, Кметюк ЯВ, Степко ВА. Гастроэнтерологические аспекты рака легкого. Сучасна гастроентерологія. 2016;1(87):14-18. *(Особистий внесок: проаналізовано перебіг РЛ та ефективність лікувальних заходів в залежності від наявності гастроентерологічної коморбідної і супутньої патології, підготовлено статтю до друку).*

10. Думанский ЮВ, Степко ВА, Столярова ОЮ, Синяченко ОВ. Гендерные особенности течения рака гастроэзофагеальной зоны. Хірургія України. 2016;1(57):30-34. *(Особистий внесок: проаналізовано дані літератури, частоту й характер метастазів в легені, статевий диморфізм*

рівня пухлинних маркерів та ефективності лікування, підготовлено статтю до друку).

11. Думанский ЮВ, Степко ВА, Синяченко ОВ, Столярова ОЮ. Ангиореологическое состояние крови при раке гастроэзофагеальной зоны. Онкология. 2016;18(1):39-43. *(Особистий внесок: проаналізовано дані літератури, частоту й характер метастазів в легені, рівні пухлинних маркерів в сироватці крові та ефективність лікування, підготовлено статтю до друку).*

12. Думанский ЮВ, Синяченко ОВ, Столярова ОЮ, Степко ВА, Егудина ЕД. Почечные аспекты рака легких. Почка. 2016;15(1):28-31. *(Особистий внесок: проаналізовано перебіг РЛ за наявності метастазів легеневого пухлинного процесу в нирки, вивчено характер ниркової патології, зокрема ГНН, як ускладнення ПТ, підготовлено статтю до друку).*

13. Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Синяченко ОВ, Егудина ЕД, Степко ВА. «Мозговая форма» рака легкого. Український неврологічний журнал. 2016;1:80-4. *(Особистий внесок: проаналізовано перебіг РЛ при наявності метастазів легеневого пухлинного процесу в головний мозок, вивчено можливість порушення мозкового кровообігу, як ускладнення ПТ, підготовлено статтю до друку).*

14. Столярова ОЮ. Возможности и ограничения ПЭТ-сканирования в планировании лучевой терапии при раке легкого (состояние проблемы). Клиническая онкология. 2016;4:57-9. *(Роботу виконано самостійно).*

15. Думанский ЮВ, Поворознюк ВВ, Майлян ЭА, Резниченко НА, Столярова ОЮ, Майлян ДЭ. Роль витамина D в патогенезе онкологических заболеваний. Хирургия Донбасу. 2016;3:30-42. *(Особистий внесок: оцінено клініко-патогенетичну значущість дисбалансу вітаміну D при РЛ).*

16. Синяченко ОВ, Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Степко ВА. Оптимизация медикаментозной химиотерапии рака легких на фоне радиотерапии. Український терапевтичний журнал. 2017;3:5-11. *(Особистий внесок: проліковано всіх без винятку хворих на РЛ методом ПТ, проаналізовано безпосередні й віддаленні результати ХТ, підготовлено статтю до друку).*

17. Syniachenko OV, Homozova OA, Stoliarova OY. Markers vascular radiochemotherapy complications with lung cancer. Fundamental Science. 2017;8:50-3. *(Особистий внесок: проведено обстеження хворих на РЛ та їх лікування, в тому числі ПТ у всіх без винятку випадках, проаналізовано зв'язок з вихідними судинними маркерами пухлинного процесу, підготовлено статтю до друку).*

18. Столярова ОЮ, Кметюк ЯВ. ПЭТ в планировании и оценке эффективности лучевой терапии рака легкого. Eurasian Journal Oncology. 2017;1:101-8. *(Особистий внесок: здійснено ПТ у всіх випадках РЛ, проаналізовано клінічну значущість ПЕТ, підготовлено статтю до друку).*

19. Столярова ОЮ. Пути оптимизации лучевой терапии больных раком легких. Туберкулез легеневої хвороби ВІЛ-інфекція. 2017;25(3):96-101. *(Роботу виконано самостійно).*

20. Stoliarova O, Khaniukov A, Yehudina Y, Syniachenko O, Dumanskiy Y. Visco elastic properties of blood in lung cancer. East European Scientific Journal. 2017;23(7):4-7. (Особистий внесок: проведено лікування хворих на РЛ, в тому числі ПТ у всіх без винятку випадках, проаналізовано зв'язок перебігу захворювання з вихідними показниками VV, VE, SV, SE).

21. Stoliarova O, Khaniukov A, Yehudina Y, Syniachenko O, Dumanskiy Y. Sexual dimorphism of upper lobe lung cancer clinical course. Austria Science. 2017;6:9-12. (Особистий внесок: проаналізовано дані літератури за проблемою, проведено обстеження і лікування хворих на РЛ різної статі, визначено гендерні особливості перебігу й ефективності лікування захворювання).

22. Столярова ОЮ. Маркери чинників ризику перебігу раку легенів. Буковинський медичний вісник. 2017;21(3):98-102. (Роботу виконано самостійно).

23. Синяченко ОВ, Думанский ЮВ, Столярова ОЮ, Степко ФА. Ревматологический паранеопластический синдром при раке легкого. Український ревматологічний журнал. 2017;69(3):15-21. (Особистий внесок: вивчено перебіг РЛ при наявності паранеопластичного синдрому, проаналізовано його окремі прояви).

24. Столярова ОЮ. Показатели ангиореологических свойств крови как маркеры последующих сосудистых осложнений радиохимиотерапии при раке легкого. Онкология. 2017;3:185-91. (Роботу виконано самостійно).

25. Dumanskiy YV, Stoliarova OY, Syniachenko OV, Giulmamedova MF, Potapov YA. Adsorption-rheological properties of blood serum in lung cancer. Experimental Oncology. 2017; 39(4):304-7. (Особистий внесок: проведено лікування хворих на РЛ, в тому числі ПТ у всіх без винятку випадках, проаналізовано зв'язок перебігу захворювання з вихідними показниками фізико-хімічних АРВК, підготовлено статтю до друку).

26. Столярова ОЮ. Остеопонтин и остеокальцин при раке легких. Боль. Суставы. Позвоночник. 2017; 7(4):167-71. (Роботу виконано самостійно).

27. Столярова ОЮ, Думанский ЮВ, Синяченко ОВ, Егудина ЕД, Ханюков АА. Осложнения лучевой терапии рака легких и профилактическая роль позитронно-эмиссионной томографии. Запорожский медицинский журнал. 2018;20(1):63-8. (Особистий внесок: проаналізовано характер ускладнень ПТ без ПЕТ і на її тлі, підготовлено статтю до друку).

28. Бевзенко ТБ, Синяченко ОВ, Думанський ЮВ, Столярова ОЮ, Егудіна ЄД. Спосіб прогнозування легеневої гіпертензії у хворих на рак легені: Патент на корисну модель. 112211 Україна: МПК51 А61В 5/091, G01N 33/50, А61N 5/10. № u201605430; заявл. 19.05.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23. 4 с.

29. Бевзенко ТБ, Синяченко ОВ, Думанський ЮВ, Столярова ОЮ, Егудіна ЄД. Спосіб прогнозування токсичної променевої нефропатії у хворих на рак легені: Патент на корисну модель. 111520 Україна: МПК51 G01N 3/48. № u201605490; заявл. 20.05.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21. 4 с.

30. Бевзенко ТБ, Синяченко ОВ, Думанський ЮВ, *Столярова ОЮ*. Спосіб прогнозування ускладнень променевої терапії у хворих на рак легені: Патент на корисну модель. 112538 Україна: МПК51 G01N 33/48. № u201605285; заявл. 16.05.2016; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24. 4 с.

31. Синяченко ОВ, *Столярова ОЮ*, Думанський ЮВ, Потапов ЮО, Єгудіна ЄД. Експірати у хворих на рак легені під впливом променевої терапії. В: Тези науково-практичної конференції Персоніфікація лікування гормонозалежних пухлин; 2015; Яремче. Онкологія. 2015;3:218-9.

32. Думанський ЮВ, *Столярова ОЮ*, Синяченко ОВ, Єгудіна ЄД, Верзилов СН. Костний метаболізм и остеопороз при раке легкого. В: Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями; 2015; Харків. Харків; 2015. с. 75.

33. *Столярова ОЮ*. Результати променевої терапії хворих на рак легені. В: Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016; Київ. Український радіологічний журнал. 2016;1:186-7.

34. *Столярова ОЮ*, Кметюк ЯВ. ПЭТ в планировании лучевой терапии рака легкого. В: Матеріали науково-практичної конференції Сучасні досягнення ядерної медицини; 2016; Полтава. Радіологічний вісник: інформаційно-аналітичний бюлетень. 2016;3-4:69-70.

35. Dumansky YV, *Stolyarova OYu*, Stepko VA, Syniachenko OV, Potarov YO. Kidney problems of the lung cancer. В: Матеріали науково-практичної конференції Урологія, андрологія, нефрологія; 2016; Харків. Харків; 2016. с. 107.

36. Dumanskiy YV, *Stolyarova OY*, Syniachenko OV, Stepko VA, Syniachenko TY. Sexual dimorphism of the lung cancer's modern course. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук; 2016; Харків. Харків; 2016. с. 97.

37. Думанський ЮВ, *Столярова ОЮ*, Степко В-н А, Степко В-я А, Синяченко ОВ. Ендотеліальна дисфункція судин при раку різних локалізацій. В: Матеріали науково-практичної конференції Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб; 2016; Вінниця. Вінниця; 2016. с. 24-5.

38. Потапов ЮО, *Столярова ОЮ*, Думанський ЮВ, Синяченко ОВ. Рак легені та нирки. В: Матеріали V з'їзду нефрологів України; 2017; Вінниця. Український журнал нефрології та діалізу. 2017;3:27-8.

39. *Столярова ОЮ*, Думанський ЮВ, Синяченко ТЮ, Потапов ЮО. Ревматологічні аспекти раку легенів. В: Матеріали VII національного конгресу ревматологів України; 2017; Київ. Український ревматологічний журнал. 2017;69(3):77-8.

40. *Столярова ОЮ*, Думанський ЮВ, Потапов ЮО, Синяченко ОВ. Позитронно-емісійна томографія при раку легенів. В: Матеріали науково-практичної конференції Актуальні питання сучасної медицини; 2017; Вінниця. Вінниця; 2017. с. 163-4.

41. Столярова ОЮ, Думанский ЮВ, Синяченко ОВ. Поражение суставов при раке легкого. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Патологія суглобів з позицій поліпрофільного підходу; 2017; Харків. Харків; 2017. с. 106-8.

АНОТАЦІЯ

Столярова О. Ю. Оптимізація променевої терапії хворих на рак легенів (чинники ризику неефективності, прогнозування ускладнень, значення пухлинних маркерів та позитронно-емісійної томографії). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія» (222 – Медицина). – Національний інститут раку МОЗ України, Київ, 2018.

У дисертації подано теоретичне узагальнення результатів і досягнуто вирішення важливої наукової проблеми у галузі клінічної медицини, а саме онкології, стосовно підвищення ефективності променевої терапії хворих на рак легенів, розробки прогностичних критеріїв перебігу захворювання та можливих ускладнень лікування. У дослідження увійшов 1071 хворий на рак легені, який отримував променево-терапію, а 73 % з них призначали також хіміотерапію. Доведено гендерні особливості різних варіантів перебігу захворювання, встановлено клініко-патогенетичну значущість пухлинних маркерів (трансформуючого фактору зростання $\beta 1$, судинного ендотеліального фактору зростання, С-реактивного протеїну, остеопонтину, остеокальцину, α -макроглобуліну, фібронектину), параметрів адсорбційно-реологічних властивостей крові (об'ємної в'язкості, поверхневих в'язкості, в'язкоеластичності, пружності, натягу, релаксації) та ендотеліальної функції судин (ендотеліну-1, тромбоксану-А2, гомоцистеїну, простагліцину, циклічного гуанозинмонофосфату, нітритів, Р-селектину) залежно від локалізації, форми, стадії, морфологічного варіанту і характеру метастазування пухлинного процесу. Розроблено найбільш оптимальну медичну технологію використання променевої терапії при раку легені, у тому числі її методики (потужність, радикальна й паліативна, ізольована та комбінована з різними групами хіміотерапевтичних препаратів, спрямована на первинну пухлину і віддалені метастази, з попереднім застосуванням позитронно-емісійної томографії / комп'ютерної томографії), виділено інформативні індивідуальні прогностичні критерії розвитку патологічного процесу, подальшої ефективності лікування й формування можливих побічних дій радіотерапії, визначений зв'язок різних методик променевої терапії з тривалістю життя пацієнтів та 3-5-річною виживаністю хворих.

Ключові слова: рак, легені, лікування, променево-терапія, ефективність, ускладнення, прогнозування, пухлинні маркери, позитронно-емісійна томографія.

АНОТАЦІЯ

Столярова О. Ю. Оптимизация лучевой терапии больных раком легких (факторы риска неэффективности, прогнозирования осложнений, значение опухолевых маркеров и позитронно-эмиссионной томографии). – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 «Онкология» (222–Медицина). – Национальный институт рака МЗ Украины, Киев, 2018.

В диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение важной научной проблемы в области клинической медицины, а именно онкологии – доказаны гендерные особенности вариантов течения рака легкого (РЛ), установлена клинико-патогенетическая значимость опухолевых маркеров, параметров адсорбционно-реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов в зависимости от локализации, стадии, морфологического варианта и характера метастазирования опухолевого процесса, разработана наиболее оптимальная технология использования лучевой терапии (ЛТ) при РЛ, в том числе ее методики (мощность, радикальная и паллиативная, изолированная и комбинированная с различными группами лекарственных препаратов, с предварительным применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии, связь с продолжительностью жизни умерших пациентов и 3-летней выживаемостью больных, с развитием осложнений химиолучевой терапии). В исследование вошел 1071 больной РЛ, которому выполнена ЛТ, а 73 % из них – комбинированная радиохимиотерапия. Имеют место гендерные особенности течения РЛ, которые касались локализации патологического процесса, параметров стадии в манифестном дебюте заболевания, частоты и характера метастазирования в лимфатические узлы, при этом половой диморфизм выживаемости отсутствовал. Соответственно в % случаев осложнений ЛТ наблюдались разные по степени тяжести острые нарушения мозгового кровообращения и развитие тубулоинтерстициального нефрита, тесно связанные с формой РЛ, использованием в комплексном лечении противоопухолевых алкилирующих средств и таксанов. Использование ПЭТ в лечении больных РЛ, на основании анализа метаболического изображения, позволяло подвести энергию излучения к наиболее функционально-активному участку опухоли, что обеспечивало повышение эффективности лучевого воздействия, а в итоге снижало частоту побочных проявлений ЛТ. Интегральный характер осложнений лечения РЛ достоверно связан с проведением комбинированной радикальной химиолучевой терапии на первичную опухоль и паллиативной ЛТ на отдаленные метастазы, что определялось высокими параметрами мощности ЛТ и химиотерапии. У больных РЛ в крови возрастали показатели опухолевых маркеров (трансформирующего фактора роста $\beta 1$, сосудистого эндотелиального фактора роста, С-реактивного протеина, остеопонтина, остеокальцина, α -макроглобулина, фибронектина), что определялось формой заболевания, морфологическими вариантами интегральной тяжестью опухолевого процесса. В то же время, высокий уровень маркеров мало влиял

на 3-летнюю выживаемость пациентов, а прогнознегативными критериями в отношении течения РЛ являлись параметры остеопонтина, тогда как в контексте возможных осложнений ЛТ – концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и $\alpha 2$ -макроглобулина. У каждого пятого больного течение заболевания проявлялось интегральными изменениями адсорбционно-реологических свойств крови, которые протекали с увеличением уровней объемной вязкости, поверхностных показателей эластичности, натяжения и релаксации, на что влияли пол пациентов, локализация опухоли, ее морфологическая форма, степень дифференцировки, тяжесть течения, количество групп регионарных и отдаленных метастазов. РЛ свойственны изменения эндотелиальной функции сосудов в виде увеличения параметров сосудистого эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, гомоцистеина, циклического гуанозинмонофосфата, Р-селектина и нитритов. Связано это с возрастом больных, длительностью заболевания, морфологическим вариантом и стадией заболевания, при этом показатели имеют корреляционные связи с онкомаркерами, что может иметь существенную прогностическую значимость во время проведения ЛТ.

Ключевые слова: рак, легкие, лечение, лучевая терапия, эффективность, осложнения, прогнозирование, опухолевые маркеры, позитронно-эмиссионная томография.

ANNOTATION

Stolyarova O. Yu. Optimization of radiotherapy for patients with lung cancer (risk factors of inefficiency, prediction of complications, importance of tumor markers and positron emission tomography). – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of doctor of medicine specialty 14.01.07 "Oncology" (222–Medicine). – National Cancer Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2018.

The study included 1071 patients with lung cancer. All patients received radiotherapy, and 73 % of them had combined chemoradiotherapy. The analysis conducted statistically proves that there are gender features of the course of lung cancer, which are related to the localization of the pathological process, parameters of the index of integral stage of lung cancer in the manifest debut of the disease, the form, the nature of metastasis to the lymph nodes. In this case, sexual dimorphism of survival is absent. Metastatic defeat of the skeleton is observed in 22 % of the number of patients with lung cancer, among which the correlation of changes in the spine, peripheral bones and joints is 2:2:1. This relationship is related to the level of osteoassociated markers in the blood, correlates with the number of distant metastases to the lymphatic nodes and organs and depends on concomitant pathology. Metastasis in the brain is found in 8 % of patients with lung cancer, which is influenced by the peripheral form, morphological variant and the integral severity of the tumor process. Prognostic criteria for metastases in the

brain may be parameters in the blood of TGF β 1, VEGF and osteopontin. In 6 % of the complications of radiotherapy, there are varying degrees of severity of the acute cerebrovascular accident, closely related to arterial hypertension and diabetes, a form of lung cancer, with the use of complex treatment of antitumor alkylating agents. Metastasis in the kidney depends on the localization of the primary tumor process, the degree of its differentiation and integral severity. In 6 % of complications of chemoradiotherapy, acute tubulointerstitial nephritis develops in the background of previous chronic stromal-tubular changes. The risk factors for tubulointerstitial nephritis are the mediastinal variant and the central form of lung cancer, the application in the complex treatment of taxanes. The use of PET / KT in the treatment of patients with lung cancer, based on the analysis of the metabolic image, allows to bring radiation energy to the most functionally active area of the tumor, which increases the effectiveness of radiation, and ultimately reduces the frequency of side effects of positron emission tomography and, as a consequence, improves the quality of life. The integral nature of the complications is reliably linked to the combination of radical chemoradiotherapy on the primary tumor and the palliative CR on distant metastases, has sexual dimorphism, is determined by the power of chemoradiotherapy. Patients with lung cancer in the blood increase the rates of all studied tumor markers (TGF β 1, VEGF, CRP, osteocalcin, osteopontin, α 2MG, FN) due to the form of the disease, the morphological variant, the degree of differentiation and the integral weight of the tumor process, the nature of the complications of the primary tumor. In general, high marker levels have little effect on patient survival rates of 3 years, and prognostic factors for the duration of lung cancer are osteopontin parameters, while in the context of possible complications of the chemoradiotherapy-concentration of TGF β 1 and α 2MG. In each fifth patient, the disease is accompanied by integrated changes in the adsorption-rheological properties of blood, which are manifested by increased levels of VV, SE, ST and TR. This is influenced by the patient's gender, localization of the tumor, degree of differentiation, severity of the course, the number of regional and distant metastases. Lung cancer is accompanied by changes in the endothelial dysfunction of vessels in the form of increasing the parameters VEGF, ET1, HCys, cGMP, PSEL and NO₂. This is due to age-related illness, duration of the disease, morphological and stage disease. In this case, VEGF, PgI2 and ESEL have correlations with the oncology markers, which may have significant predictive value when performing radiotherapy.

Key words: cancer, lungs, treatment, radiation therapy, efficacy, complications, prognostication, tumor markers, positron emission tomography.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРВК	адсорбційно-реологічні властивості крові
ДГ	дегідроглюкоза
ЕДС	ендотеліальна дисфункція судин
ЕФС	ендотеліальна функція судин

КТ	комп'ютерна томографія
МГМ	метастази в головний мозок
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПТ	променева терапія
РЛ	рак легенів
ТІН	тубулоінтерстиціальний нефрит
ХТ	хіміотерапія
Ω	індекс потужності ПТ
Ψ	індекс потужності ХТ
Е	інтегральний індекс змін показників
α2MG	α2-макроглобулін
cGMP	циклічний гуанозинмонофосфат
CRP	С-реактивний протеїн
ESe1	Е-селектин
ET1	ендотелін-1
FN	фібронектин
GDT	індекс диференціації РЛ
HCys	гомоцистеїн
IWT	індекс тяжкості пухлинного процесу
NO ₂	нітрити
OC	остеокальцин
OP	остеопонтін
PgI2	простациклін
PSe1	Р-селектин
SE	поверхнева пружність
ST	поверхневий натяг
STT	індекс інтегральної стадійності РЛ
SV	поверхнева в'язкість
TGFβ1	трансформуючий фактор зростання β1
TR	час поверхневої релаксації
TxA2	тромбоксан-А2
VE	модуль в'язкоеластичності
VEGF	судинний ендотеліальний фактор зростання
VV	об'ємна в'язкість