

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N8.](#)

Текущий раздел: **Лучевая терапия**

Методы оценки эффективности лучевой терапии периферического немелкоклеточного рака лёгкого и прогнозирования её осложнений.

Измайлов Т.Р. ФГУ “РНЦРР Росмедтехнологий”г. Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v8/papers/izmailov_v8.htm

Резюме

Работа посвящена современным подходам проведения радикального курса дистанционной лучевой терапии. В ней отражены подходы к регистрации и контролю ранних лучевых осложнений, возникающих в процессе проведения лучевой терапии, методы оценки эффективности лучевой терапии периферического немелкоклеточного рака легкого и возможности прогнозирования ее осложнений на высоком уровне.

T. R. Izmailov

Methods of assessing the effectiveness of radiation therapy for peripheral non-small-cell lung carcinoma and prognosis of radiation therapy complications

Federal State Enterprise Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Russian Medical Technologies Department)

Summary

The work deals with the modern radical course of tele-radiotherapy for lung carcinoma. The methods of registration and control of early radiation complications are discussed. New technologies for assessing the effectiveness of radiation therapy for peripheral non-small-cell lung carcinoma and for prognosis of radiation therapy complications are proposed.

Оглавление:

Введение.

1.0 Методы оценки радиочувствительности периферического немелкоклеточного рака легкого.

1.1. Клинические и лабораторные методы исследования.

1.2. Рентгенологические методы исследования.

1.3. Рентгеновская и магниторезонансная томография.

1.4. Морфологические методы исследования.

1.5. Качество жизни онкологических больных как критерий эффективности проведенного лечения.

2.0 Развитие осложнений лучевой терапии периферического рака легкого.

2.1. Лучевые повреждения легочной ткани.

2.2. Лучевые повреждения пищевода.

Список литературы.

Введение.

В течение последних 30-50 лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком легкого, причем, в среднем, за 10-12 лет число заболевших существенно возрастает. При этом, наиболее высокая заболеваемость проявляется в возрасте после 60 лет [54]. Следует отметить, что в приводимых данных учитываются только случаи заболевания с морфологическими подтверждениями диагноза. По-видимому, в настоящее время необходимо учитывать и скрытые формы заболеваний, в виде латентного периода его формирования, который может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. При этом, истинное «заболевание» скрывается под, так называемой, «маской» («маска рака легкого») [54], проявляющейся в виде, хронического респираторного (бронхит, хроническая пневмония, пневмосклероз) или острого заболевания (грипп, катар верхних дыхательных путей). До настоящего времени основным источником информации о заболеваниях легких являются флюорографические исследования. Пленочные или цифровые флюорографы представляют рентгенологическую картину легких, на которой наблюдается изменение оптической плотности в месте распознавания патологического очага. В результате флюорографический метод позволяет обнаружить изменения в легочной ткани, вызванные ее уплотнением или расширением. Это имеет место уже при сформировавшихся процессах – воспалении, раке, туберкулезе и др. В результате рентгенологическая картина представляет не ранние, а уже развившиеся формы заболеваний. Этим и определяется мнение о низкой диагностической чувствительности флюорографических методов исследования легких.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.0 Методы оценки радиочувствительности периферического немелкоклеточного рака легкого.

Периферический рак легкого выделяется среди других злокачественных опухолей рядом специфических особенностей. Одной из них является значительно выраженный

клеточный полиморфизм, наблюдающийся в пределах одной опухоли. По мере роста, морфологические характеристики опухоли претерпевают значительные и, чаще всего, непрогнозируемые изменения [4,23,39,60,109,158]. Другой особенностью является варибельность чувствительности рака легкого к лучевой и химиотерапии даже при относительно однородном ее клеточном составе [85,111,122,155,192]. По этой причине при выборе любого метода лечения необходим динамический контроль его эффективности и, в случае необходимости, коррекция или даже замена запланированной методики лечения.

Известно, что в процессе лучевой терапии происходит существенное изменение клеточного состава опухоли за счет инактивации радиочувствительных клонов и селекции, резистентных к облучению клонов клеток. Кроме того, спустя различное время после окончания облучения возможно возобновление активного роста клеток, ранее приостановивших активное деление [40,49]. В результате, интенсивность регрессии опухоли в начале лечения не коррелирует с вероятностью и скоростью развития в последующем рецидива заболевания, а также в целом, его чувствительности к специфическому лечению [40,55,183].

Таким образом, интегральная радиочувствительность опухоли при раке легкого является постоянно изменяющейся величиной, отражающей реактивность основной части опухолевой массы, что диктует необходимость в длительном и регулярном контроле эффективности проводимого лечения [21].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.1. Клинические и лабораторные методы исследования.

Оценка эффективности лучевой терапии НМРЛ на основании клинических симптомов имеет наибольшую историю. Клиническими признаками рецидива опухоли считают возобновление местных симптомов – кашля, кровохарканья, одышки и болей в грудной клетке, паранеопластических синдромов, а также признаков опухолевой интоксикации [22,39,69]. Как правило, вышеперечисленные признаки обнаруживаются уже при значительном объеме рецидивной опухоли, то есть через 2–6 месяцев после активизации опухолевого процесса [135,184]. Трудность ранней диагностики рецидива периферического рака легкого после проведения лучевой терапии объясняется и присоединением различных симптомов постлучевых осложнений, а так же интеркуррентной инфекции [2].

Значение физикальных методов исследования несколько возрастает при оценке эффективности лечения больных с запущенными формами периферического рака легкого.

В частности, уже в первые дни после начала лучевой терапии отмечается регрессия клинической симптоматики при синдроме верхней полой вены, однако, в данной ситуации речь может идти лишь о регрессии регионарных метастазов [31,186]. В целом, оценка эффективности лечения периферического рака легкого, основанная на применении клинических симптомов, имеет, на сегодняшний день, в основном, историческое значение.

Рядом исследователей была предпринята попытка оценки эффективности лечения рака легкого и ранней диагностики его рецидива с помощью систематического исследования активности опухолевых маркеров [11,150,151, 154,174,194]. Основанием для таких исследований явилось положение о том, что активизации облученной опухоли и увеличению ее объема должно сопутствовать увеличение активности, в частности, раково-эмбрионального антигена, нейронспецифической енолазы, и ряда гормонов, продуцируемых опухолевой тканью [116,128,168]. Однако объективную интерпретацию результатов лабораторной диагностики затрудняет повышенное поступление специфических агентов при разрушении опухолевых клеток, а также непрогнозируемое изменение секреторной активности опухоли вследствие смены активно пролиферирующих опухолевых клонов [107]. Статистически значимые различия в концентрации онкомаркеров у больных с рецидивом и ремиссией рака легкого обнаруживались лишь в отдаленные сроки и у небольшой части пациентов и, таким образом, на сегодняшний день, в целом, не могут рассматриваться в качестве определяющего метода контроля эффективности проведенного лечения [2,70,105].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.2. Рентгенологические методы исследования.

Рентгенологическое исследование в настоящее время остается основным методом диагностики и контроля эффективности лучевой терапии периферического рака легкого [5,11,14,25,52,54,57,66,127]. Классическое описание регрессии опухолевого очага при проведении лучевой терапии дано в работе А.С. Павлова с соавторами: «Сдвиги в рентгенологической симптоматике отмечаются при дозе 2500-3000-4000 рад. Шаровидная тень постепенно уменьшается в размерах, теряет свою плотность и интенсивность. Бугристые полициклические контуры становятся нечеткими. Как правило, к концу лечения при дозе 6500-6700 рад тень перестает определяться, в этой области отмечается лишь участок усиленного легочного рисунка. У ряда больных отмечается полное обратное развитие к концу курса лечения, в некоторых случаях полное обратное развитие опухоли наступает через 2 месяца после лечения» [73]. Однако столь яркая рентгенологическая

картина наблюдается далеко не всегда. Значительный разброс в приводимых различными авторами результатах лучевой терапии рака легкого (положительный эффект – от 23 до 65 %, отсутствие эффекта или прогрессирование – в 10-58 % наблюдений) красноречиво свидетельствует об отсутствии единых подходов и значительном субъективизме в трактовке рентгенограмм (таблица 1). В связи с этим, предприняты многочисленные попытки определения достоверной оценки результатов контрольной рентгенографии, которые сводятся к двум основным направлениям: определению объема опухоли и ее оптической плотности.

Таблица 1. Результаты лучевой терапии периферического рака легкого.

Автор, год публикации	Число больных	Выраженный эффект (%)	Частичный эффект (%)
Гончаренко Г.В., 1990	146	44,8	46,2
Гопта Е.В., 1996	46	43,0	46,0
Кудрявцев Д.В., 2000	80	60,0	32,5
Oehler W., 1988	260	35,0	29,0
Marcheski Zb., 1989	80	38,0	52,0
Montonaro P., 1994	170	23,0	69,0
Vrouvas J., 1994	121	65,0	17,0

Динамика размеров опухолевого очага, оцениваемая рентгенологическим методом, на сегодняшний день является основным критерием оценки эффективности противоопухолевого лечения, и положена в основу рекомендаций Международного комитета Всемирной организации здравоохранения по стандартизации результатов лечения онкологических больных [53].

А – полный эффект – исчезновение всех опухолевых образований;

Б – частичный эффект – уменьшение всех измеряемых элементов (2 перпендикулярных наибольших размера) опухоли на 50 % и более;

В – без эффекта – уменьшение опухоли менее чем на 50 %, или увеличение менее чем на 25 % [30].

Схожей, с вышеприведенной, является классификация А.М. Сыркина, предусматривающая следующие критерии оценки изменения патологического очага:

- 1) полная регрессия – исчезновение всех определяемых опухолевых образований;
- 2) частичная регрессия – уменьшение измеряемых опухолей на 50 % и более;

3) объективное улучшение – уменьшение измеряемых опухолей менее чем на 50 %;

4) стабилизация – размеры опухоли прежние;

5) прогрессирование – появление новых очагов [7].

Применительно к раку легких отечественные онкологи придерживаются следующей схемы оценки непосредственного эффекта лучевой терапии по данным рентгенографии: [30,32,33]

- полный эффект: тень опухоли и лимфатических узлов не определяются;
- частичный эффект: уменьшение тени опухоли более чем в два раза при отсутствии или наличии регрессии лимфатических узлов;
- без эффекта: изменений рентгенологической картины нет или они являются спорными.

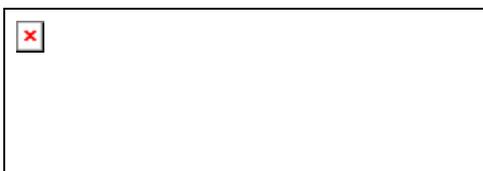
Для вычисления изменений объема опухоли в ходе лечения по рентгенологическим данным в литературе описаны несколько способов. Для образований неправильной формы используется формула Шрека в модификации И.С. Амосова с соавторами.



где a , b – разнонаправленные размеры опухоли в мм на обзорных рентгенограммах. Для шаровидных опухолей применяется формула:



а для опухолей продолговатой формы:



где a , b , c (см) – наибольшие размеры опухоли.

В исследованиях 70-х и 80-х годов были предприняты попытки оценки эффективности лучевой терапии по скорости уменьшения размеров опухоли. С этой целью использовались следующие показатели:

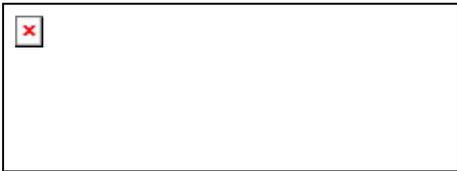
интенсивность регрессии опухоли –



где: V_t – объем опухоли после лечения,

V_0 – объем опухоли до лечения.

время двукратной регрессии –



где: V_0 – исходный объем опухоли,

V_t – объем опухоли в определенный момент лечения или после него [61,62].

Кроме того, несмотря на теоретическую обоснованность методов оценки эффективности лучевой терапии периферического НМРЛ по изменению объема опухоли их практическое применение вызывает многочисленные трудности. Так, до сих пор не определены сроки, в течение которых следует ожидать видимого клинического ответа опухоли на облучение по рентгенологическим изображениям. Приводимые в литературе данные колеблются от двух недель до двух месяцев, причем эти сроки не зависят ни от объема и распространенности опухоли, ни от ее гистологической структуры, ни от методики лучевой терапии [21,39,51,79]. Более того, было показано, что в сроки от 1 до 6 суток с начала лучевой терапии, у ряда больных отмечается увеличение размеров опухоли, которое сменяется у части из них последующим их уменьшением. Однако, этот феномен не является достоверным предиктором радиочувствительности опухоли [21,73,152]. В связи с этим, оценка эффекта противоопухолевого лечения по динамике размеров очага по данным различных авторов становится достоверной лишь в более поздние сроки, спустя 4-12 недель после начала облучения, когда основная часть программы лучевой терапии выполнена или близится к своему завершению [35,39,51].

Недостаточная достоверность при оценке результатов лечения традиционной рентгенографии легких приводит к значительным противоречиям при выборе режимов лучевой терапии. Так, ряд авторов не считают существенным тип фракционирования и даже величину суммарной очаговой дозы (40 или 60 Гр), основываясь на отсутствии достоверных различий, при этих дозах, на серийных рентгенограммах [3,152].

Известно, что повышению информативности рентгенологического исследования способствует проведение его в томографическом режиме, то есть выполнение послойных снимков [10,28,42,56,72]. Улучшение качества изображения достигается за счет

устранения наложения на патологический очаг окружающих органов и тканей. Это приобретает особое значение при малых размерах опухоли и невысокой ее плотности в сочетании с неспецифическими изменениями окружающей легочной ткани [24,32,33,34]. Однако визуальный анализ томограмм не дает достаточно данных для количественной оценки эффективности лучевой терапии. Во многом это связано с невозможностью адекватной оценки прозрачности опухоли для рентгеновского излучения, изменение которой является одним из важнейших критериев оценки эффективности облучения [160]. В настоящее время, в большинстве случаев, при описании рентгенограмм (в том числе и томограмм) органов грудной клетки используется качественный анализ плотности опухоли, позволяющий лишь приблизительно оценить изменения, происходящие в патологическом очаге. Кроме того, при визуальной оценке плотности опухоли практически невозможно учесть различия в технических условиях съемки и обработки рентгеновской пленки, а также ее фоточувствительности [21,59].

Эти обстоятельства обусловили появление методов количественной оценки рентгеновского изображения с помощью измерительных приборов, значительно повышающих информативность исследования [1,17,114,177]. Не претендуя на ведущую роль визуального анализа в диагностике вида патологического очага и его локализации, эти методы являются важнейшим количественным инструментом в оценке прозрачности очага на рентгеновской пленке, что с одной стороны увеличивает точность оценки параметра (при рутинном просмотре рентгенограмм зрительный анализатор врача в состоянии разделить до 24 градаций в черно-белой шкале), и с другой стороны, значительно упрощает анализ рентгеновского снимка [21]. Кроме того, применение количественных методов оценки рентгенограмм приобретает наибольшее значение при динамическом наблюдении за очагом в процессе лечения, когда изменения со стороны исследуемого «фокуса» минимальны [24,32,33,34].

Следует отметить, что количественные изменения плотности опухоли в процессе лечения свидетельствуют о моделировании структуры опухоли, связанной с деструкцией опухолевых клеток. Фактически, этот метод позволяет количественно оценить эффект регрессии опухолевых клеток. Один из методов денситометрического анализа рентгенограмм основывается на денситометрическом сканировании оптических плотностей с участков патологического очага с построением графиков «расстояние-плотность» или «линейный профиль».

Одним из путей построения графической денситограммы является метод, предложенный В.А. Михайловым с соавт. 1986 г., предусматривающий сканирование оптических плотностей с участка с изображением исследуемого объекта и алюминиевого клина в

качестве эталона [47]. Затем, путем решения уравнений для плотности эталонного и реального объектов, строится денситограмма опухолевого очага. Далее следует считывание изображения алюминиевого клина. Такой способ применим в большей степени для уточнения линейных размеров очага, поскольку позволяет более точно отделить плотность очага от окружающей ткани и в меньшей степени применяется для оценки внутренней структуры опухоли [38,47].

Второй путь анализа рентгенограммы предусматривает сканирование опухолевого очага и реперной зоны (заведомо неизменный отдел легкого), плотность которого принимается за определенный участок цветовой шкалы. В дальнейшем, вышеописанным образом строится денситометрическая кривая. Такой способ расчета позволяет более точно судить о динамике структуры опухолевой ткани [21].

Еще одним методом денситометрического анализа является цветное кодирование рентгенограмм. При этом, шкала кодировки изображения состоит из различных цветов, каждый из которых соответствует определенному интервалу плотности объекта на рентгенограмме, например от 0 до 10 %. В частности, в отечественной установке УАР-1, черно-белый сигнал преобразуется в 8 фиксированных цветов, что позволяет выявить однородные по оптической плотности зоны на всей площади рентгенограммы [16,46].

Указанный способ значительно облегчает быстрый, «скрининговый» анализ рентгенограммы. Однако, являясь, по существу, полуколичественным, не обеспечивает достаточной точности при мониторинге состояния опухоли [24,32,33,34]. В связи с этим, в наиболее совершенных обрабатывающих системах применяется сочетание цветного дискретного кодирования и построения денситометрических кривых [160]. Однако до настоящего времени метод денситометрии практически не был использован для исследования динамики изменения плотности опухоли и окружающих здоровых тканей. В данной работе предпринята попытка применения этого метода при лучевой терапии НМРЛ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.3. Рентгеновская и магниторезонансная томография.

Рентгеновская компьютерная томография в течение последних десятилетий признавалась «золотым стандартом» в диагностике и оценке распространенности периферического НМРЛ [22,82,110,129]. Метод основан на реконструкции объемного виртуального изображения из нескольких десятков проекционных снимков, полученных в результате движения рентгеновской трубки и детектора по кольцевой орбите. На срезах полученного объемного изображения, отсутствует эффект суперпозиции тканей, что значительно

облегчает выявление первичного очага на фоне выраженных неспецифических изменений, а также в «трудных» для обычного рентгеновского исследования областях – верхушке легкого, диафрагмальных синусах – где паренхима легкого экранируется в максимальной степени окружающими органами и тканями [156].

Многие годы практически исключительной компетенцией рентгеновской компьютерной томографии являлась оценка состояния лимфатических узлов средостения [101,113]. Как известно, чувствительность и специфичность метода в значительной мере зависят от размера лимфатических узлов средостения. Так, при размере лимфатических узлов более 15 мм, чувствительность метода достигает 80 %, а специфичность – 92 % [124]. Эти показатели снижаются до 57-68 % при оценке состояния лимфатических узлов размерами менее 10 мм и значительно уступают таковым при проведении позитронной эмиссионной томографии [79,146,166,188].

Трансаксиальные томограммы в настоящее время являются основой для составления топометрических планов облучения. Тем не менее, метод весьма ограниченно используется для оценки эффективности лучевой терапии. Основными причинами этого является высокая стоимость исследования и недостаточная его чувствительность к ранним изменениям в опухолевом очаге, особенно при наличии ателектаза [6,20,50,88].

Магнитно-резонансная томография существенно повышает достоверность выявления опухолевого поражения средостения за счет более качественной визуализации мягких тканей и сосудов. Кроме того, доказаны преимущества магнитно-резонансной томографии в определении границ опухолевой инвазии в стенках бронхов, а также для выявления прорастания опухоли в грудную стенку [22,82,156,188]. Существенно более ограничены возможности метода в оценке состояния лимфатических узлов размерами менее 10 мм и при диагностике опухоли в ателектазе [82,146,188].

Для динамического контроля эффективности лучевой терапии магнитно-резонансная томография практически не применяется, ввиду ее высокой стоимости [36,185].

Вследствие этого, систематические научные исследования о возможности метода в оценке ранних изменений опухоли в процессе проведения лечения практически не проводились.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.4. Морфологические методы исследования.

Морфологические методы исследования достаточно широко применяются для контроля эффективности лучевой терапии рака легкого. Наиболее распространенным является как цитологическое исследование мокроты, так и бронхиального смыва для периферического немелкоклеточного рака легкого с централизацией [78,132]. В последнее время

классический цитологический анализ дополняется исследованием на наличие в материале опухолевых маркеров и как способ контроля используется довольно широко [145]. Вместе с тем, информативность данного метода оценивается неоднозначно, и, с нашей точки зрения, не может являться определяющим в оценке эффективности проводимого специального лечения.

В основном, в клинической онкологии при периферическом немелкоклеточном раке легкого широко используется трансторакальная пункционная биопсия под рентгенотелевизионным, УЗИ контролем. Пункция, выполняется с помощью усилителя рентгеновского изображения, в состав которого входят рентгеновский электронно-оптический преобразователь и замкнутая телевизионная система [129].

Отсутствие злокачественных клеток в исследуемом материале не является достоверным признаком эффективности лучевой терапии, поскольку может быть следствием отека как опухолевого узла, так и приводящего бронха в ответ на лучевое воздействие [81,129].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.5. Качество жизни онкологических больных как критерий эффективности проведенного лечения.

Достижения современной онкологии позволяют не только добиваться улучшения результатов лечения, но и ставят вопрос о качестве жизни больного.

Если для излеченных больных качество жизни имеет определенное значение в их социальной реабилитации, то для онкологических больных, у которых проведение специального лечения носит условно радикальный характер, повышение качества жизни является основной и, пожалуй, единственно выполнимой задачей оказания помощи этой тяжелой категории пациентов, тесно переплетаясь с качеством жизни и здоровых членов семьи, родственников, друзей, окружающих больного.

Термин «качество жизни» родился в западной философии и быстро внедрился в социологию и медицину. Судя по частоте использования данного термина в специальной, рекламной и популярной литературе (а это признак актуальности исследуемой проблемы), качество жизни, как интегральный показатель всего существующего комплекса организационных, диагностических и лечебных мероприятий, в современной медицине становится центральным.

Такое увеличение интереса объясняется, во-первых, возросшим осознанием того, что итогом лечения должен быть удовлетворен пациент, а во-вторых, тем, что результаты изучения качества жизни позволяют сравнивать различные методы терапии, и помогают разрабатывать критерии оценки эффективности лечения и различных реабилитационных

программ. В последние годы качество жизни используется в эпидемиологических и клинических исследованиях как один из критериев определения качества оказания медицинской помощи, а также во многих развитых странах исследование качества жизни является обязательным при апробации новых лекарственных средств и методов специального лечения.

Понятие качества жизни (КЖ) больного появилось в Index medicus в 1977 г. и в настоящее время широко используется в медицине зарубежных стран [175]. В Европе под КЖ понимают интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека [76]. Американские исследователи определяют КЖ как физическое, эмоциональное, социальное, финансовое и духовное благополучие человека [93].

К настоящему времени имеется огромное число публикаций по оценке КЖ в различных разделах медицины. Этим методом широко пользуются для оценки состояния здоровья больных в кардиологии, онкологии, гематологии, ревматологии, нефрологии, гастроэнтерологии, хирургии, пульмонологии, эндокринологии, неврологии, а также при трансплантации органов и тканей. Исключительно важную роль играет оценка КЖ больных в онкологии.

Определение КЖ в многоцентровых рандомизированных исследованиях является одним из важных критериев оценки эффективности лечения злокачественных новообразований.

Наряду с традиционными клиническими критериями (выживаемость, непосредственная эффективность лечения – «опухолевый ответ», безрецидивная выживаемость) КЖ является одним из надежных критериев оценки результатов лечения. На конференции Национального Института Рака США (NCI) и Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) в 1990 г. постулировано, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный опухолевый ответ. В многоцентровых рандомизированных исследованиях КЖ может быть дополнительным или основным критерием оценки эффективности терапии в зависимости от целей, задач и результатов протокола. КЖ оказывается основным критерием в том случае, если не выявлены достоверные различия в выживаемости между группами больных, включенных в протокол многоцентрового рандомизированного исследования. В этом случае именно на основании данных КЖ может быть сделан выбор правильной программы лечения заболевания.

В многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях показано прогностическое значение КЖ для оценки эффективности противоопухолевой терапии, толерантности больного к лечению и выживаемости [98,106,131,140,172]. Установлено, что

онкологические больных, у которых КЖ изначально было выше, имеют лучшие результаты лечения. Эта закономерность оказалась более выраженной у больных с запущенной стадией заболевания. Имеются также данные о том, что показатели КЖ онкологического больного до лечения коррелируют с отдельными побочными эффектами комбинированной терапии и возможностями их коррекции [161]. Так, например, было предпринято изучение прогностической ценности КЖ больных немелкоклеточным раком легкого в запущенной стадии при использовании трех режимов противоопухолевой терапии [94]. Результаты многофакторного анализа показали, что параметры КЖ больных до лечения имели статистически достоверную связь с уровнем выживаемости. Самая длительная выживаемость наблюдалась у больных с изначально хорошим КЖ, которое не ухудшалось или улучшалось в первые 6 недель терапии. У больных с изначально плохим КЖ, которое ухудшалось в первые 6 недель – был самый низкий уровень выживаемости. У больных с промежуточным КЖ были зарегистрированы промежуточные показатели выживаемости. Одним из противоречий в лечении онкологического больного является необходимость, с одной стороны, проводить стандартную, строго регламентированную терапию по поводу определенной злокачественной опухоли, с другой, индивидуализировать лечение (известный принцип медицины «Лечить не болезнь, а больного») [161]. Изучение КЖ больного до начала лечения и в процессе терапии позволяет получить исключительно ценную многомерную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию. Анализ КЖ при планировании программы лечения онкологических больных представляется важным не только с позиций необходимости учета индивидуальных черт больного, но и в связи с данными о высокой корреляции уровня КЖ с показателями выживаемости при ряде злокачественных опухолей.

Среди способов оценки КЖ наиболее общеприняты и распространены опросники, заполняемые больными. В США и Европе созданы специальные центры, занимающиеся разработкой опросников КЖ. Имеются общие опросники, которые могут использоваться для оценки КЖ при различных заболеваниях и специфические опросники для определенной группы болезней или одного заболевания. В настоящее время используется несколько сотен общих и специальных опросников. Например, для оценки качества жизни при диабете используется 25 опросников. Наиболее распространенными являются такие общие опросники как UROQOL EUROQOL Group, MOS-SF20 John Ware (USA), MOS-SF22 John Ware (USA), MOS-SF36 John Ware (USA). Имеется много опросников, применяющихся и в онкологии. Однако наиболее распространенными являются два из них: американский опросник FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) и европейский EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and

Treatment Cancer). EORTC QLQ-C30 используется в многоцентровых рандомизированных исследованиях в Европе, Канаде и ряде протоколов в США. Этот опросник разработан Группой Оценки КЖ при Европейской Организации Лечения и Исследования Рака (EORTC Study Group on Quality of Life) во главе с N.K. Aaronson [76]. Теоретическая концепция, которая положена в основу опросника, состоит в том, что КЖ является многомерной интегрированной характеристикой жизни человека. У человека, заболевшего таким тяжелым заболеванием, как рак, некоторые параметры КЖ приобретают определяющее значение, их можно идентифицировать и измерить. На основании субъективной оценки КЖ, проведенной самим больным, можно получить интегрально-цифровую характеристику состояния здоровья больного. Методологическая основа, на которой базируется опросник, включает следующие положения: специфичность к раку; многомерность в структуре (т.е. наличие нескольких шкал, характеризующих КЖ); возможность заполнения опросника самим больным; применимость в различных культурах.

Первым опросником, отвечающим данным критериям, явился опросник EORTC QLQ-C36, который разработан в 1987 г. и относится к опросникам первого поколения. Он включает 36 вопросов и оценивает состояние здоровья больного по физическому, психологическому и социальному функционированию, общему КЖ и симптомам, связанным с болезнью и лечением. В результате усовершенствования и дополнения этого опросника разработан опросник второго поколения – EORTC QLQ-C30. Этот опросник апробирован во многих международных клинических исследованиях [74,77,176]. Многочисленные исследования показали его применимость для различных культур. Он отвечает критериям, разработанным для опросников, применяемых в онкологии: критериям надежности, обоснованности и реализуемости. Опросник высокочувствителен и применим для оценки качества жизни у больных независимо от типа онкологического заболевания. Современная версия-2 EORTC QLQ-C30 включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие), 3 шкал симптоматики (слабость, тошнота/рвота и боль), шкалы общего качества жизни и одиночных пунктов.

В основу опросника FACT-G положена концепция и методология, находящаяся в основе EORTC QLQ-C30. D.F. Cella возглавляет американскую группу КЖ (Center on Outcomes, Research and Education Evanston Northwestern Healthcare), занимающуюся разработкой, усовершенствованием и адаптацией опросников системы FACT-G [91,92,93,95].

Современная версия-4 FACT-G включает 27 вопросов и оценивает КЖ по 4 шкалам: физического, социального (включая семейное), эмоционального и функционального благополучия. Оба опросника являются модульными, т.е. в основу каждого положен модульный подход, согласно которому имеется базовый опросник (FACT-G или EORTC

QLQ-C30) [75]. К базовому опроснику может быть добавлен модуль – несколько дополнительных вопросов, специфических к тому или иному типу рака или программе лечения. Как для FACT-G, так и для EORTC QLQ-C30 разработано значительное число модулей. Как базовые опросники, так и многие модули переведены на различные языки, в том числе и на русский. Опросник заполняется больным в точках обследования – до начала лечения, во время лечения и после лечения.

Включение оценки КЖ в онкологические исследования является важным элементом, позволяющим улучшать качество исследования [161]. Данный метод прост, надежен и высокоинформативен. Однако полученные данные по КЖ могут быть использованы только в том случае, если соблюдены следующие условия: правильная постановка задачи исследования; выбор адекватного опросника; корректный выбор точек обследования. Основные трудности метода заключаются в сборе данных, их анализе и интерпретации. В 1994 году создано Международное общество изучения КЖ, в которое на сегодняшний день входят эксперты из различных стран Европы, Америки, Азии. Одним из главных направлений работы общества является изучение качества жизни онкологического больного, разработка и усовершенствование способов его оценки.

Оценка качества жизни является надежным, информативным и экономичным методом оценки здоровья больного как на групповом, так и на индивидуальном уровне. В онкологических исследованиях оценка КЖ является важным критерием оценки эффективности лечения и имеет прогностическое значение. Оценка КЖ может помочь врачу индивидуализировать симптоматическую терапию и получить важную для прогноза заболевания информацию. Данные КЖ могут стать основой для разработки реабилитационных программ онкологических больных. Следует также отметить, что за рубежом ни один лекарственный препарат не проходит клинические испытания без изучения КЖ больных, и ни один новый метод лечения не может быть использован, если не проведен анализ качества жизни. Оценка КЖ в клинических исследованиях улучшает качество самого исследования. Основной принцип медицины «Лечить больного, а не болезнь» может быть реализован с помощью КЖ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

I.2. Развитие осложнений лучевой терапии периферического рака легкого.

Несмотря на совершенствование методов планирования и проведения лучевой терапии прогноз и профилактика ее осложнений остается одной из актуальных проблем клинической радиологии [2,58,112]. По статистическим данным лучевые повреждения органов грудной клетки являются причиной изменения режима и продолжительности

облучения у 8-14 % больных, а в 3,7 % наблюдений являются причиной непосредственной причиной смерти пациентов [84,104,167]. Немаловажны и экономические последствия этих осложнений, так как от 2,2 до 12 % больных, перенесших лучевую терапию, нуждаются в последующем в длительном и интенсивном стационарном лечении [137,170,182].

Частота развития лучевых повреждений органов грудной клетки, в результате лечения периферического немелкоклеточного рака легкого, обусловлена несколькими обстоятельствами. Одним из них является относительно высокая радиорезистентность НМРЛ, требующая подведения к опухоли высокой суммарной дозы облучения [26]. Другим – низкая толерантность легочной ткани к облучению, вследствие чего границы безопасности облучения паренхимы легкого весьма невелики [58]. В связи с этим, необходим тщательный анализ допустимых границ дозовых нагрузок как на легочную ткань, так и на попадающие в зону лучевого воздействия и окружающие другие органы (легкие, пищевод, спинной мозг и др.).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

2.1. Лучевые повреждения легочной ткани.

Лучевой пневмонит является основной причиной изменения программы лучевой терапии у больных периферическим раком легкого и регистрируется в 15,4-61,0 % случаев [104,105,121,137,153,167,170,182] (таблица 2).

Таблица 2. Частота развития осложнений лучевой терапии у больных периферическим раком легкого (МФ – мелкие фракции – 2 Гр, СФ – средние фракции – 3 Гр, КФ – крупные фракции – 6 Гр).

Автор, год публикации	Число больных	Методика ЛТ	Лучевой пневмонит (%)
Артемова Н.А., 1987	81	КФ, 30 Гр	37,0
Гопта Е.В., 1994	46	МФ	57,0
Дорж, 2000	96	МФ	27,0
Кудрявцев Д.В., 2000	80	ГФ	15,4
Belderbos J., 2002	159	СФ, до 95 Гр	62,0
Kocak Z., 2005	251	МФ	61,0
Kong F.M., 2003	121	МФ	49,0

Мусс В.Ф., 1997	520	МФ	25,7
Takeda К., 2005	35	МФ	59,0

Изменения в легочной ткани, возникающие при облучении, впервые отметили J. Bergonie и R. Tessier в 1898 г. при проведении рентгенотерапии больных туберкулезом.

Исследователи описали типичную картину пневмонита и привлекли внимание клиницистов и исследователей к побочному эффекту лучевой терапии.

В настоящее время общепринято лучевые повреждения делить на ранние и поздние. К ранним лучевым повреждениям относят любые лучевые повреждения легких, развившиеся в процессе облучения или на протяжении первых 3 месяцев после окончания лучевой терапии. К поздним лучевым повреждениям относят любые патологические изменения в облученной зоне легкого, развившиеся спустя 3 месяца и более после лучевой терапии. В этот период чаще всего наблюдается развитие фиброзно-склеротических процессов структурных элементов легкого.

На основе классификации Г.А. Зедгенидзе (1962), М.С. Бардычев и А.Ф. Цыб (1985) предложили следующую классификацию лучевых повреждений легких [9].

I. Ранние лучевые повреждения.

1. Острая лучевая пневмония (острый лучевой пневмонит):
 - с преобладанием повреждения альвеолярной системы (очаговая инфильтрация);
 - с преобладанием перибронхиально-периваскулярных изменений (интерстициальная инфильтрация);
 - с развитием массивных инфильтратов (сливная инфильтрация);
 - с развитием долевого и суб долевого отека.

2. Первично-хроническая лучевая пневмония.

3. Вторично-хроническая лучевая пневмония.

II. Поздние лучевые повреждения.

1. Поздняя лучевая пневмония (поздний лучевой пневмонит).

2. Поздний лучевой фиброз I-III степени.

Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний (EORTC) термином «пневмонит» характеризует острую лучевую реакцию легочной ткани.

Остаточные стабильные лучевые изменения в легких называются пневмофиброзом.

Американская онкологическая группа по радиационной терапии (RTOG) разработала критерии острых лучевых повреждений легких (таблица 3), а совместно с EORTC и основные принципы характеристики поздних лучевых повреждений легких (таблица 4, шкала «LENT SOMA»).

Таблица 3. Критерии острых лучевых повреждений легких (шкала RTOG, 1994).

0	1	2	3	4
Нет изменений	Слабые симптомы сухого кашля или одышки при нагрузке	Постоянный кашель, требующий наркотических противокашлевых средств, одышка при минимальной нагрузке, но не в покое.	Сильный кашель, не купируемый наркотическими противокашлевыми средствами, одышка в покое, рентгенологическое выявление острого пневмонита, периодическое назначение кислородотерапии и стероидов.	Выраженная дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия или вспомогательная искусственная вентиляция легких.

Таблица 4. Шкала оценки тяжести лучевого пневмонита «LENT SOMA».

Выраженность Симптомов	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Кашель	Редкий	Интермиттирующий	Постоянный	Стойкий
Одышка	При умеренной нагрузке	При интенсивной нагрузке	При любой физической нагрузке	В покое
Боль	Минимальная	Интермиттирующая и переносимая	Постоянная и интенсивная	Стойкие сильные боли
Пневмофиброз	Начальные проявления	Очаговый фиброз	Ограниченные поля облучения	Выраженный фиброз
ЖЕЛ	< 10-25 %	< 25-50 %	< 50-75 %	< 75 %

Следует особо отметить, что лучевые повреждения легочной ткани обычно выявляются уже после окончания курса лучевой терапии, в связи с чем, необходимость прогнозирования их развития, а также обнаружение в ранних (латентных) стадиях, с нашей точки зрения, несомненно, является первоочередной задачей при проведении специального лечения.

Ранние лучевые осложнения легких или острый лучевой пневмонит проявляются клинически после подведения к большим объемам легочной ткани суммарной очаговой дозы (СОД), равной 30 Гр. Ведущими симптомами их проявления являются одышка, сухой непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, а при тяжелом повреждении легочной ткани и кровохарканье [29,39,71]. Соответственно выраженности лучевого пневмонита проявляются симптомы интоксикации и гипертермия [121].

Стадирование тяжести пневмонита по шкале «LENT SOMA» основано, в основном, на учете поздних его проявлений, что еще раз подчеркивает отсутствие в распоряжении лучевых терапевтов надежного способа ранней оценки повреждений легких [39].

Изменения клеточного состава периферической крови и биохимических показателей плазмы при лучевом пневмоните неспецифичны. Оценить динамику этих параметров в ранние сроки от начала облучения не представляется возможным на фоне общей лучевой реакции и опухолевой интоксикации [2,65,128,142,148,149]. Значительно более обнадеживающие результаты были получены при комплексном автоматизированном анализе образцов периферической крови, динамически исследуемых у больных раком легкого в процессе облучения – отклонения от обучающей выборки отмечались на 7-10 дней раньше клинических признаков лучевого пневмонита, однако, данная работа базировалась на единичных наблюдениях [44].

Основным методом инструментальной диагностики лучевого пневмонита является рентгенологический [35]. Его применение позволяет увеличить в 1,5 раза выявляемость изменений легочной ткани, однако, характерные рентгенологические признаки пневмонита развиваются также поздно, как и клинические [9]. Более того, рентгенологическая симптоматика в раннем периоде не позволяет предположить выраженность лучевого фиброза в отдаленные сроки [8,51,71]. Для более ранней диагностики лучевых повреждений легочной ткани были предприняты попытки применения функционального рентгеновского исследования в различные фазы дыхания – рентгенопневмополиграфии, а также пневмотахометрии и вентиляционной сцинтиграфии с Хе-133 [9,19,22]. Несмотря на очевидную целесообразность применения этих методов исследования с целью объективизации оценки тяжести патологического процесса, они оказались информативными лишь в позднем периоде течения пневмонита [15,115].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

2.2. Лучевые повреждения пищевода.

Лучевой эзофагит регистрируется у 13-67 % больных периферическим немелкоклеточным раком легкого [39,69,100] (таблица 5).

Таблица 5. Частота развития осложнений лучевой терапии у больных периферическим раком легкого (МФ – мелкие фракции – 2 Гр, СФ – средние фракции – 3 Гр, КФ – крупные фракции – 6 Гр).

Автор, год публикации	Число больных	Методика ЛТ	Лучевой эзофагит (%)
Артемова Н.А., 1987	81	КФ, 30 Гр	13,0
Гопта Е.В., 1994	46	МФ	30,0
Дорж, 2000	96	МФ	13,0
Кудрявцев Д.В., 2000	80	ГФ	32,5
Belderbos J., 2002	159	СФ, до 95 Гр	67,0
Kocak Z., 2005	251	МФ	-
Kong F.M., 2003	121	МФ	53,0
Мусс В.Ф., 1997	520	МФ	-
Takeda K., 2005	35	МФ	57,0

Учитывая наименьшую радиорезистентность слизистой пищевода, следовало бы ожидать раннюю реакцию органа на облучение, однако, первые клинические проявления ранних лучевых реакций отмечаются непосредственно после подведения к периферической опухоли легкого СОД в пределах 30-40 Гр [29,41,51,179].

Традиционные методы инструментальной диагностики лучевого эзофагита – рентгеноконтрастное исследование с барием и эзофагоскопия позволяют установить распространенность и выраженность поражения, однако, в те же сроки, в которые развивается и клиническая картина его проявления. Не существует и лабораторных критериев ранней диагностики этой патологии [9,51]. Для объективизации учета лучевых повреждений пищевода так же, как и для легочной ткани, используется классификация,

основанная на клинических симптомах [51], осуществляемая экспертной системой «LENT SOMA» (табл. 6).

Таблица 6. Классификация тяжести лучевого эзофагита (шкала «LENT SOMA»).

Выраженность Симптомы	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Дисфагия	Затруднения при глотании твердой пищи	Затруднения при глотании мягкой пищи	Невозможность приема пищи	Невозможность приема жидкости
Боль	Редкая, минимальная	Интермиттирующая переносимая	Постоянная и интенсивная	Стойкая
Потеря веса	5-10%	10-20 %	20-30 %	более 30 %
Структура	Сохранено более 2/3 просвета пищевода	от 2/3 до 1/3	менее 1/3	Полная непроходимость
Изъязвление	Поверхностное, менее 1 кв. см.	Поверхностное, более 1 кв. см.	Глубокая язва	Перфорация или свищ
Кровотечение	Субклиническое	Редкое, без снижения Нв	Интермиттирующее, снижение Нв на 10-20 %	Постоянное, снижение Нв более 20 %

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что в настоящее время не существует методов ранней диагностики лучевой реакций, позволяющих избежать клинически значимых проявлений радиационного пневмонита и эзофагита, следствием развития которых является большая (14-50 %) частота изменения плана лучевой терапии в процессе ее проведения, что, в целом, приводит к ухудшению показателей эффективности лечения больных в отдаленном периоде [2,79,87,126,167].

Единственным способом прогнозирования как ранних, так и поздних лучевых осложнений, является, по существу, сама программа лучевой терапии. Так известно, что мелкое фракционирование, а также расщепленный курс лечения реже всего вызывают

ранние осложнения. Большинство клиницистов при планировании лучевой терапии стремятся избежать именно острых ранних лучевых реакций [83,87,97,99,118,126,133,136,137,147,193]. Тем не менее, постлучевые рубцовые деформации пищевода, а особенно – постлучевой фиброз легких и связанные с ним нарушения дыхательной функции, являются весьма значимыми факторами инвалидизации у 21 % больных, а в 3 % – приводят к летальным исходам, причем способа индивидуального прогнозирования выраженности поздних лучевых осложнений также не существует [84,90,97,103, 108,117,134,138,143,144,181].

Перечисленные обстоятельства определили необходимость поиска путей ранней диагностики радиочувствительности периферического немелкоклеточного рака легкого, и определения риска развития ранних и поздних лучевых повреждений органов грудной клетки, при проведении лучевой терапии. Это привело к разработке нового подхода к контролю дозовых нагрузок на здоровые органы и ткани при облучении НМРЛ.

Подводя итог рассмотрению литературных данных, касающихся оценки эффективности лучевой терапии периферического рака легкого, можно сделать следующие выводы, нацеленные на улучшение результатов его лечения:

- необходима разработка новых методических подходов к планированию лучевой терапии, ограничивающих дозовые нагрузки на здоровые органы и ткани, попадающих в зону облучения при лечении НМРЛ;
- необходимо определение методов и средств контроля за изменением плотности патологического очага и окружающих органов при лучевой терапии периферического рака легкого;
- необходима разработка количественных методов контроля изменения, в целом, состояния здоровья организма и его систем в процессе лучевой терапии НМРЛ.

Указанные направления научных исследований и представлены в настоящей работе.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы.

1. Амосов И.С., Дегтярев В.А., Силантьева Н.К., Краснобаева Г.П. Рентгенологическая оценка результатов лучевого лечения рака легкого с использованием гипокситерапии // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии. – Обнинск. – 1984. – с. 54-55

2. Артемова Н.А. Возможности лучевого лечения больных местно-распространенным раком легкого, выявленным при пробной торакотомии // Автореферат дисс. канд. мед. наук. – М. – 1987. – с. 21
3. Байза К., Хентер Л., Холбок Ш. // Рентгенотехника. – изд-во: АН Венгрии. – Будапешт. – 1973. – с. 326
4. Балмуханов С.Б., Ефимов М.Л. О радиочувствительности злокачественных опухолей // Мед. радиол. – 1973. – № 12. – с. 65-67
5. Балмуханов С.Б., Мусабенков Н.А., Абдрахманов Ж.Н., Турганбаев А.Т. Лучевая терапия рака пищевода при динамическом фракционировании дозы // Мед. радиология – 1982. – № 12. – с. 41-46
6. Бальтер С.А. Основы клинической топографии в онкологии // М. – Медицина. – 1986. – с. 54-66
7. Барабанова А.В., Гуськова А.К. Значение распределения поглощенных доз в объеме тела и исходов лучевого поражения // Мед. радиология. – 1982. – № 11. – с. 53-57
8. Бардычев М.С., Переслегин И.А. Лучевые реакции и повреждения, их профилактика и лечение // Клиническая рентгенология. – Руководство под ред. Г.А. Зедгенидзе. – М. – 1985. – Т.5. – с. 90-113
9. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. // Местные лучевые повреждения// М. – 1985. – с. 78
10. Бартусевичене А.С. // Оперированное легкое.// М. – Медицина. – 1989. – с. 5-40
11. Блинов Н.Н., Комяков И.П., Голиков В.Г. Клинические и экономические последствия ошибок в диагностике рака легкого на амбулаторном этапе // Сов. Медицина. – 1989. – № 6. – с. 45-48
12. Блинов Н.Н., Комяков И.П., Лазо В.В. и др. Пути повышения качества жизни онкологических больных // Пособие для врачей онкологов и научных работников. – СПб. – 1996. – с. 18
13. Блинов Н.Н., Чулкова В.А. Роль психоонкологии в лечении онкологических больных // Вопр. онкол. – 1996. – № 5. – с. 70-73
14. Блохина Н.Г., Быковская С.Н., Сперанский Д.Л., Куприянова Т.А. Способ диагностики рака легких // Авторское св-во. №1509040 СССР МКИ4 А61В10/00. – Опубликовано 23.09.89 г. – бюл. № 35
15. Боголюбов В.М. // Радиоизотопная диагностика заболеваний сердца и легких. // М. – 1975. – с. 74
16. Борисова Л.С. Цветовые дешифраторы типа УАР-1 в рентгенологии // Тез. докл. Всесоюзной научной конф. «Системы медицинского диагностического изображения в лучевой диагностике и их клиническое значение». – Обнинск. – 1986. – с. 115

17. Вагнер О.Е., Переяславская З.А., Колесникова В.А. Количественный рентгенологический критерий эффективности консервативного лечения больных распространенным раком легкого // Тез. докл. Всесоюзной конф. «Стандартизация и количественные методы в рентгенодиагностике». – Л. – 1980. – с. 53-57
18. Величко С.А, Самцон Е.Н, Кузнецов В.В., Нахабенко В.Б. Комплексная рентгенорадиоизотопная диагностика рака легкого // Актуальные проблемы современной онкологии. – 1987. – № 5. – с. 149-152
19. Габуня Р.И. Радионуклидные исследования при заболеваниях легких // Клиническая рентгенорадиология. – Руководство под ред. Г.А. Зедгенидзе. – М. – 1985. – с. 64
20. Габуня Р.И., Пирогов А.И., Пророков В.В. и др. Компьютерная томография в диагностике рака легкого // Сб. статей «Новые методы радиоизотопной диагностики в клинике». – Ташкент. – Медицина. – 1981. – с. 92-93
21. Гончаренко Г.В. Комплексная рентгено-морфологическая оценка эффекта лучевой терапии периферического рака легкого // Дисс. канд. мед. наук. – Москва. – 1990. – с. 174
22. Гопта Е.В. Совершенствование методики облучения больных раком легкого // Дисс. канд. мед. наук. – СПб. – 1997. – с. 110
23. Городилова В.В. Иммунный ответ и его значение в онкологической клинике // Сб. тез. докл. советско-болгарского симпозиума по иммунологии опухолей. – М. – 1973. – с. 47-49
24. Гуревич Л.А. Рентгенологическая диагностика малого периферического рака легкого // Дисс. д-ра. мед. наук. – М. – 1979. – с. 403
25. Гуревич Л.А., Власов П.В., Федченко Г.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика центрального рака верхушечного и заднего сегментов верхних долей легких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1982. – № 1. – с. 7-13
26. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Борисов В.И., Королева Л.А., Черниченко А.В., Никонорова Л.В. 5-фторурацил и препараты платины как радиосенсибилизаторы при лучевом лечении больных местнораспространенным дифференцированным раком легкого // Российский онкологический журнал. – 1999. – № 1. – с. 20-24
27. Двойрин В.В., Аксель Б.М. Смертность от злокачественных новообразований населения России // Вопросы онкологии. – 1992. – Т.38. – № 12. – с. 1483-1525
28. Дмоховский В.В. Основы теории томографии // Тез. докл. научной сессии посв. 30-летию ЦНИРРИ. – М. – 1954. – с. 52-53
29. Дорж Баярмаа Гамма и гамма-нейтронная терапия в комплексном лечении мелкоклеточного рака легкого // Дисс. канд. мед. наук. – Томск. – 2000. – с. 207
30. Жаков Г.И. Мегавольтная лучевая терапия эпидермоидного рака легкого // Дисс д-ра мед. наук. – М. – 1983. – с. 244

31. Жаков Г.И. Факторы прогноза при мегавольтной лучевой терапии центрального эпидермоидного рака легкого // Медицинская радиология. – 1983. – № 5. – с. 3-7
32. Жакова Л.А. Оценка рентгенологических данных при определении эффективности лучевой терапии рака легкого // Тез. докл. Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов. – Обнинск. – 1984. – с. 551-552
33. Жакова Л.А. Оценка рентгенологических данных при определении эффективности лучевой терапии рака легкого // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. – Минск. – 1984. – с. 47-49
34. Жакова Л.А., Гуревич Л.А., Федченко Г.Г., Ковалева Л.Д. Зонография при центральном раке легкого // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1979. – № 1. – с. 5-12
35. Канаев С.В., Холин А.В., Малинин А.И. Пульмониты и легочные фиброзы после лучевого лечения лимфогранулематоза // Вопросы онкологии. – 1986. – № 6. – с. 50-54
36. Китаев В.В. Новые методы получения изображения в пульмонологии // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1986. – № 4. – с. 80-84
37. Ключкина Л.Б., Буглова С.Е., Круглова Н.Е. Возможности цитологического метода в оценке результатов лечения рака легкого // Лаб. дело. – 1984. – № 4. – с. 206-209
38. Косовой А.Л., Михайлов В.А., Николаев Г.Г., Энненберг М.Г. Использование технических возможностей установки для анализа рентгенограмм УР-2 и денситометрии для объективизации диагностики заболеваний околоносовых пазух // Тез. докл. VIII конференции рентгенологов и радиологов Прибалтийских республик «Усовершенствование и интеграция современных методов лучевой диагностики». – Вильнюс. – 1987. – ч. 2. – с. 191-192
39. Кудрявцев Д.В. Пространственно-временная оптимизация дистанционной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого // Дисс канд. мед. наук. – Обнинск. – 2000. – с. 98
40. Лавникова Г.А. К оценке радиочувствительности опухолей // Мед. радиология. – 1973. – № 12. – с. 68-71
41. Ловягин Е.В., Яковлева Л.А., Мусс В.Ф. и др. Сцинтиграфическая и рентгенобронхологическая оценка распространенности бронхогенного рака// Медицинская радиология. – 1987. – Т. 25. – с. 10-28
42. Лурье А.М. К дифференциальной диагностике периферического рака, эхинококка и туберкуломы легкого// Азербайджанский медицинский журнал. – 1965. – № 2. – с. 24-31

43. Марковский А.Е., Кутузов С.Г., Пономарев В.В., Немировский С.Б. Цифровая гамма-камера с прямоугольным полем видения и новым алгоритмом получения изображений // Патент РФ №2151552 от 26.10.1999 г.
44. Медицинская радиология: технические аспекты, клинические материалы, радиационная безопасность /под ред. Р.В. Ставицкого. – Москва. – 2003. – с. 108-110
45. Мерабишвили В.Б., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практическая онкология. – 2000. – № 3. – с. 6-8
46. Мирзамамедов С.А. Ранние рентгенологические признаки сарком костей (цветовая денситометрия и микрорентгенографическое исследование) // Дисс канд. мед. наук. – Обнинск. – 1987. – с. 199
47. Михайлов В.А., Цимко А.С., Бекмуратов Е.Б., Энненберг М.Г. Автоматизированный денситометрический анализ изображений малых объектов на рентгенограммах и его применений для оценки кинетики липосомных форм рентгеноконтрастных веществ (РКВ) // Тез. докл. Всесоюзной научной конференции «Системы медицинского диагностического изображения в лучевой диагностике и их клиническое значение». – Обнинск. – 1986. – с. 19
48. Моерман Б.А., Ловягин Е.В. // Рентгенологические и эндоскопические исследований в диагностике продолженного роста и рецидива центрального рака легкого после лучевого лечения // Вопросы онкологии. – 1991. – Т. 37. – № 5. – с. 580-584
49. Моерман Б.А., Терещенко О.И. Рентгеноэндоскопическая оценка состояния легких у больных бронхогенным раком после лучевой терапии // Тез. докл. Всесоюзной научной конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической рентгенодиагностики». – Л. – 1988. – с. 104-105
50. Молчанов Г.В., Сахаровская В.Г. Предлучевая подготовка онкологических больных // Вопросы онкологии. – 1995. – Т. 41. – № 2. – с. 115
51. Мусс В.Ф. Лучевая терапия неоперабельного рака легкого // Дисс. д-ра мед. наук. – СПб. – 1997. – с. 240
52. Одинцов С.В., Денисов Л.Е., Володин В.Д. Современное состояние диагностики ранних стадий рака легкого при диспансеризации // Актуальные вопросы пульмонологии. – 1988. – ч. 1. – с. 43-48
53. Оптимизация лучевой терапии //Серия технических докладов 64 Всемирная организация здравоохранения. – Женева. – 1982. – с. 77
54. Павлов А.С., Крылова К.Б. Рентгенологические критерии в выборе полей облучения при раке легкого // Мед. радиология. – 1968. – № 10. – с. 3-8

55. Пелевина И.И., Саенко А.С. Радиобиологические предпосылки прогнозирования реакции опухолей на радиационное воздействие // Мед. радиология. – 1987. – № 12. – с. 3-10
56. Переславцева З.А. Направленная томография в диагностике рака легкого // Дисс. канд. мед. наук. – Л. – 1979. – с. 223
57. Петерсон Б.Е., Кузьмин И.В. Перспективы ранней диагностики и лечения рака легкого // Сов. Медицина. – 1982. – № 2. – с. 87-91
58. Рабинович Р.М., Кантин А.В. Состояние легких при облучении грудной клетки больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. – 1971. – № 9. – с. 20-29
59. Рабкин И.Х. Вычислительная рентгенодиагностика заболеваний органов и систем // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1987. – № 1. – с. 7-10
60. Рудерман А.И., Вайнберг М.Ш., Жолкивер К.И. Дистанционная гамма-терапия злокачественных опухолей // М. – Медицина. – 1976. – с. 77
61. Садыков С.С. Регрессия рака легкого при различных методах фракционирования дозы в зависимости от скорости роста опухоли // Сб. научных трудов «Лучевая терапия и клиническая радиобиология». – Алма-Ата. – 1986. – с. 22-27
62. Садыков С.С., Досаханов А.Х., Мусабеков Н.А., Ктербаев С.К. Количественная оценка регрессивных изменений рака легкого при динамическом режиме фракционирования дозы // Тез. докл. I республиканского съезда онкологов и рентгенорадиологов Казахстана. – Алма-Ата. – 1981. – с. 190-191
63. Семиглазов В.Ф. Разработка новых подходов к лечению рака молочной железы // Вопр. онкол. – 1997. – № 1. – с. 22-26
64. Ставицкий Р.В. Аспекты клинической дозиметрии // Москва. – «МНПИ». – 2000. – с. 183-187
65. Степовая Е.А., Гольдберг В.Е., Новицкий В.В. Функциональная характеристика эритроцитов больных раком легкого // Лаб. дело. – 1990. – № 10. – с. 51-53
66. Табагари Д.З., Цинцидзе Г.А., Филиппов В.П. и др. Способ дифференциальной диагностики рака легкого и саркоидоза // Авт. св-во 1627994 А1 СССР МКИ G01 33/53 опубли. 15.02.1991г., бюл. 6
67. Усов В.Ю., Обрадович В., Костеников Н.А., Рожкова Д.В. // Маммосцинтиграфия // Томск. – 2001. – с. 42
68. Фролова И.Г., Величко С.А., Усов В.Ю. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Tc-99m-технетрилом (МИБИ) в диагностике рака легкого // Тез. докл. III Съезда МОО «Общество ядерной медицины». – Дубна. – 2004. – с. 133-135
69. Харченко В.П., И.В.Кузьмин // Рак легкого. – М. – 1994. – с. 480

70. Харченко В.П., Сутягин А.Г., Данилова Т.С., Панкина В.Х. Показатели клеточного иммунитета у больных раком легкого после хирургического и комбинированного лечения // Сов. медицина. – 1981. – № 10. – с. 33-36
71. Шапиро И.Б. Дифференциальная рентгенодиагностика лучевых повреждений легких // Дисс. канд. мед. наук. – Л. – 1973
72. Шаров Б.К. Некоторые вопросы ранней диагностики рака легкого // Сов. медицина. – 1963. – № 2. – с. 3-6
73. Ярмоненко С.П., Вайсон А.А., Календо Г.С. Биологические основы лучевой терапии опухолей // М. – Медицина. – 1976. – с. 272
74. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology // J. Nat. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. – p. 365-375
75. Aaronson N.K., Bullinger M., Ahmedzia S.A. A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials // Recent Results Cancer Res. – 1988. – Vol. 11. – p. 231-241
76. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European Organisation (or Research and Treatment of Cancer (EORTC)) modular approach to quality of life assessment in oncology // Int. J. Ment. Health. – 1994. – Vol. 23. – p. 75-96
77. Aaronson N.K., Meyerowitz B.E., Bard M. et al. Quality of life research in oncology // Cancer (Philad.). – 1991. – Vol. 67. – p. 839-843
78. Agusti C., Xaubet A., Monton C. et al The screening of lung cancer // Respir. Med. – 2001. – Oct. 95 (10). – p. 822-828
79. Armato S.G. 3rd, Li F., Giger M.L., MacMahon H., Sone S., Doi K. Lung Cancer: Performance of Automated Lung Nodule Detection Applied to Cancers Missed in a CT Screening Program // Radiology. – 2002. – 225. – p. 685-692
80. Avraham E. FDG-PET and Radiation Therapy: New Lung Cancer Management Strategies // CME. – 2003. – p. 209-211
81. Bach P.B., Kelley M.J., Tate R.C., Mc Crory D.C. Screening for Lung Cancer // Chest. – 2003; 123 (1 suppl): p. 72-82
82. Baldelli S., Ercolani P. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – № 26. – p. 98
83. Ball D., Bishop J., Crennan E. et al. A phase 3 study of accelerated radiotherapy with and without carboplatin in nonsmall cell lung cancer: an intern toxicity analysis of the first 100 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Jan. 1531(2). – p. 267-272
84. Bardet E., Revire A., Charlox A. et al. A phase 2 trial of radiochemotherapie with daily carboplatin, after induction chemotherapy (carboplatin and etoposide) in locally advanced lung cancer: final analysis // Int. J. radial. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Apr. 138(1). – p. 163-168

85. Beck-Bornholdt H.P., Dubben H.H., Mertz-Petersen C., Wilers H. Hyperfractionation: were do we stand? // *Radiotherapy and Oncology*. – 1997. – V. 43. – p. 1-21
86. Belderbos J., Heemsbergen W., Hoogeman M., Pengel K., Rossi M., Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy // *Radiother. Oncol.* – 2005. – May; 75 (2): p. 157-164
87. Bogart J.A., Alpert T.E., Kilpatrick M.C., Keshler B.L., Pohar S.S., Shah H., Dexter E., Aronowitz J.N. Dose-intensive thoracic radiation therapy for patients at high risk with early-stage non-small-cell lung cancer // *Clinical Lung Cancer*. – May. – 2005. – Vol. 6 – № 6. – p. 8
88. Bonner J.A., Garces Y.I., Sawyer T.E. et al. Frequency of noncontiguous lymph node involvements in patients with respectable nonsmall cell lung carcinoma // *Cancer*. – 1999. – Oct. 86-7 p. 1159-1164
89. Boundas D., Karatzas N. Nuclear medicine procedures in lung cancer imaging / *Hellenic J. Nucl Med.* – 2004. – Sep-Dec. – 7(3): 149-157
90. Bylardi R.W., Scott C.B., Ellinger D.S. et al. Concurrent hyperfractionated irradiation and chemotherapy for unresectable nonsmall cell lung cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group 90-15 // *Cancer*. – 1995. – May 1; 75(9) p. 2337-2344
91. Cella D.F. Manual: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) // *Scales*. – N.Y. – 1992
92. Cella D.F. Quality of life: The concept // *J. Palliative Care*. – 1992. – Vol. 8. – p. 8
93. Cella D.F. Quality of life outcomes: measurement and validation // *Oncology*. – 1996. – Vol. 11. – p. 233-246
94. Cella D.F., Fail-dough D., Bonomi P. et al. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group study 5592 // *Proc. ASCO*. – 1997. – Vol. 31. – p. 23-24
95. Cella D.F., Tusky D., Gray G. et al. The functional assessment of cancer therapy scale. Development and validation of the general measure // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – p. 570-579
96. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Ohja B., Bartolucci A.A. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Jul; 130 (1): 151-929
97. Choi Y., Kim J.K., Lee H.S., Hur W.J., Chai G.Y., Kang KM. Impact of intensity-modulated radiation therapy as a boost treatment on the lung-dose distributions for non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Nov 1; 63 (3): 683-9. Epub 2005 May
98. Coates A., Gebiski V., Signorini D. et al. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – p. 1833-1838

99. Cox J.D. Presidential address fractionation: a paradigm for clinical resershe in radiation oncology// *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phis.* – 1987. – V. 13. – № 9. – p. 1271-1281
100. De Ruyscher D., Wanders S., van Haren E., Hochstenbag M., Geeraedts W., Utama I., Simons J., Dohmen J., Rhami A., Buell U., Thimister P., Snoep G., Boersma L., Verschueren T., van Baardwijk A., Minken A., Bentzen S.M., Lambin P. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study // *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – Jul 15; 62 (4): 988-994
101. Deniaud-Alexandre E., Touboul E., Lerouge D., Grahek D., Foulquier J.N., Petegnief Y., Gres B., El Balaa H., Keraudy K., Kerrou K., Montravers F., Milleron B., Lebeau B., Talbot J.N. Impact of computed tomography (CT) and (18) F-deoxyglucose-coincidence detection emission tomography (FDG-CDET) image fusion for optimisation of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancers. // *Cancer Radiother.* – 2005. – Aug. – p. 5
102. Digumarthy S.R., Fischman A.J., Kwek B.H., Aquino S.L. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pattern of pulmonary lymphangitic carcinomatosis // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2005. – May-Jun; 29 (3): 346-9
103. Dorr W., Bertmann S., Herrmann T. Radiation Induced Lung Reactions in Breast Cancer Therapy Modulating Factors and Consequential Effects. // *Strahlenther Onkol.* – 2005. – Sep; 181(9): 567-573
104. Dubray B., Livartowski A., Beuzebec P. et al. Combined chemoradiation for locally advanced nonsmall lung cancer // *J. Infus. Chemotherapy.* – 1995. – 5 (4). – p. 195-196
105. Dumitrescu R., Barac V., Tugearu K. Semnificatia unor teste immune efectuate pacientilor cu cancer bronhopulmonar II/ Reactivialea monocitelofr si ieucoc itelor neutrofile din single pacientilor // *Oncologia.* – 1988. – V. 27. – № 2. – p. 120-123.
106. Earlam S., Glover C., Fordy C. et al. Relation between tumor size, quality of life and survival in patients with colorectal liver metastases // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – p. 171-175
107. Ebert W., Hug G., Stabrey B., Drings P. Evaluatiion der tumor markers NSE und CEA fur Diagnose und Verkampfskontrolle der kleinzelligen Broncuscarzinoms // *Arztl Lab.* – 1989. – V. 35. – № 1. – p. 1-10
108. Faivre-Finn C., Lorigan P., West C., Thatcher N. Thoracic radiation therapy for limited-stage small-cell lung cancer: unanswered questions // *Clin. Lung Cancer.* – 2005. – Jul; 7(1): 23-9
109. Fletcher J.H. Text book of radiotherapy. // Third edition. – Philadelphia. – 1980. – p. 276
110. Fotway M.B., Webb W.R. CT for Lung Cancer Screening // *Appl. Radiol.* – 2002. – 31(8). – p. 21-33

111. Fowler J.F. What next in fractionated radiotherapy? // Br. J. Cancer. – 1984. – V. 49. – p. 285-300
112. Fowler J.F., Stern B.E. Dose-time relationships in radiotherapy and the validity of cell survival curve models // Br. J. Radiol. – 1993. – V. 27. – p. 203-208
113. Gergely I., Neumann C., Reiger F., Dorffner R. Lung nodule detection with ultra-low-dose CT in routine follow-up of cancer patients // Rofo. – 2005. – Aug; 177(8): 1077-83
114. Gift D.A., Schonbein William R., Saenger et al. Application of an information-theoretic method for efficacy assessment // J. Nucl. Med. – 1985. – V. 26. – № 7. – p. 807-811
115. Goldman S.M., Freeman L.M., Ghossein N.A., Sanfillippo L.J. Effect of Thoracic irradiation on pulmonary arterial perfusion in man // Radiology. – 1969. – V. 93. – p. 289-296
116. Gorich J., Beyer-Enke S.A., Felnje M. et al Der Stellenve Wrtder Computer tomographieer die Erkennung von Rezidiven mit Bronchialkarzinomen // Radiologe. – 1990. – V. 30. – № 30. – p. 472-476
117. Hainsworth J.D., Barris H.A., Eelars J.B. et al. Phase III trial of paclitaxel by 1-hour infusion, carboplatin and gemcitabine in the treatment of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma // Cancer. – 1999. – Mars. – p. 1269-1276
118. Hak Choy, Chinsoo Cho Advances in Radiotherapy for Non-Small Cell Lung // Cancer CME. – 2004. – p. 340-341
119. Halley A., Hugentobler A., Icard P., Porret E., Sobrio F., Lerochais J.P., Bouvard G., Zalcmán G., Agostini D. Efficiency of (18) F-FDG and (99m) Tc-depreotide SPECT in the diagnosis of malignancy of solitary pulmonary nodules // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2005. – Sep; 32(9): 1026-32. Epub 2005; May 5
120. Harding M., Mc Allister J., Hulks G., et al Neurotic specific enolase (NSE) in small cell lung cancer tumor marker of prognostic // Brit. J. Cancer. – 1990. – (61) № 4. – p. 605-609
121. Hassaballa H.A., Cohen E.S., Khan A.J., Ali A., Bonomi P., Rubin D.B. Positron emission tomography demonstrates radiation-induced changes to nonirradiated lungs in lung cancer patients treated with radiation and chemotherapy // Chest. – 2005. – Sep; 128(3): 1448-52
122. Heikkila L., Mattila P., Harjula A. Tumor grown rate and its relationship to prognosis in bronchioloalveolar and pulmonary adenocarcinoma // Ann. Chir. et ginaecol. – 1992 (74) № 5. – p. 210-214
123. Hellwig D., Groschel A., Graeter T.P., Hellwig A.P., Nestle U., Schafers H.J., Sybrecht G.W., Kirsch C.M. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2005. – Sep. – p. 9

124. Henschke CI, Shaham D, Yankelevitz DF, Altorki NK. CT Screening for Lung Cancer: Past and Ongoing Studies // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Summer; 17(2): 99-106
125. Hisada K., Tonami N., Miyamae T. Clinical evaluation of tumor imaging with Tl-201-chloride// *Radiology.* – 1978. – p. 497-500
126. Hollen P.J., Gralla R.J., Kris M.G., McCoy S., Donaldson G.W., Moinpour C.M. A comparison of visual analogue and numerical rating scale formats for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): does format affect patient ratings of symptoms and quality of life? // *Life Res.* – 2005. – Apr; 14(3): 837-47
127. Huhti E., Sutinen S., Saloheimo M. // Survival among patients with lung cancer: An epidemiologic study // *Amer. Rev. Respirat. Disease.* – 1991 (124). – № 1. – p. 13-16
128. Jakobsson M., Taskinen P.J., Ryhanen P. et al. The effects of surgery, radiation therapy and combined radiation therapy and chemotherapy on immunocompetence in patients with lung carcinoma // *J. Int. Radiol. Oncol.* – 1988 (24). – № 6. – p. 484-486
129. Jett J.R. Screening for Lung cancer in High-risk Groups: Current stats of low-dose spiral CT scanning and Sputum Markers // *Semin in Resp. – and Critical Care Med.* – 2000. – 21(5). – p. 385-392
130. Jofre M.J., Massardo T., Gonzalez P., Canessa J., Sierralta P., Humeres P., Galaz R., Valdebenito R. Use of positron-emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose for the assessment of lung lesions suspicious of malignancy // *Rev. Med. Chil.* – 2005. - May; 133(5): p. 583-92. Epub 2005 Jun 17
131. Kaasa S., Mastekaasa A., Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small lung cancer, limited disease // *Radiother. Oncol.* – 1989. – Vol. 15L. – p. 235-242
132. Kennedy T.C., Miller Y., Prindiville S. Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group // *Chest.* – Apr. – 2000. – p. 72-79: 117 (4suppl. 1)
133. Kian Aug K. Accelerated fractionation: what is the price for speeding // *Radiotherapy and Oncology.* – 1997. – V. 44. – № 2. – p. 97-99
134. Kocak Z., Evans E.S., Zhou S.M., Miller K.L., Folz R.J., Shafman T.D., Marks L.B. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Jul 1; 62(3): p. 635-638
135. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M.J., Sullivan M.A., Chen M., Lopez C., Kalemkerian G.P., Hayman J.A. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: Long-term results of a radiation dose escalation study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Oct 1; 63(2): 324-33

136. Kong F.M., Ten Haken R., Eisbruch A., Lawrence TS. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis // *Semin. Oncol.* – 2003. – Apr. – p. 33-35
137. Kuninitch H., Watanabe K., Nagatomo A. et al. Concurrent daily carboplatin and accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Jan 1; 37(1) p. 103-109
138. Langer C.J., et al. Report of phase 2 trial of concurrent chemoradiotherapy with radical thoracic irradiation (60 Gy), infusional bolus cisplatin and etoposide for clinical stage 3b and bulley 3a nonsmall cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Feb 1; 37(2). – p. 10-14
139. Larson S.M., Nehmeh S.A., Erdi Y.E., Humm J.L. PET/CT in non-small-cell lung cancer: value of respiratory-gated PET // *Chang Gung Med J.* – 2005. – May. – 28 (5): 306-14
140. Loprinzi C.L., Laurie A.J., Wieand B. et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patients-completed questionnaires // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – p. 601-607
141. Marzecki Z.B., Stenstam B.H., Jarema A. et al Radical «en bloc» irradiation of unoperable non-small cell lung cancer in a special position of patient // *Radiobiol-Radiother.* – 1989. – V. 26. – № 3. – p. 193-196
142. Masters G., Baines P., Bailey-Wood R et al. Reduced in vitro erythroid progenitor cell growth in bronchial cancer // *J. Clin. Pathol.* – 1987. – (40) № 1. – p. 87-93
143. Mayer B., Lehnhart M. et al. European congress or radiation scientific program and abstracts // *Vienna.* – 1991. – V. 1. – p. 55
144. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Sep 1; 63(1). – p. 5-24
145. Melvyn Tockman Molecular Screening Program at H. Lee Moffitt Cancer Advances in Sputum Analysis for Screening and Early Detection of Lung // *Cancer Medscape Pulmonary Medicine.* – 7(1). – 2003. – CME
146. Mintun M.A. Oncology Track Clinical: Lung Cancer // *The 47TH annual meeting of the society of Nuclear Medicine.* – 2001. – p. 1005
147. Mirimanoff R.O., Moro D., Bolls M. et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy for inoperable Stage 3 non-small lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 28. – p. 335-362
148. Mitano N.// *Lung cancer.* – 1989. – (25). – № 5. – p. 677-683

149. Miyamoto H., Inoue Sh., Murao M. et al. Factor affecting the prognosis of lung cancer // *New front respire med.* – 1981. – p. 163-165
150. Mizushima Y., Hirata H., Izumi S. et al. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor markers assay // *Oncology.* – 1990. – 57. – № 1. – p. 43-48
151. Mizushima Y., TsuJi H., Izumi S. et al. Clinical evaluation of five tumor marker assay in patients with lung cancer // *Anticancer Res.* – 1991 (11). – № 1. – p. 91-96
152. Modini C., Cicconetti F., Bartoli S. et al. Nuovi fattori prognostici sul cancro del polmone // *J. Ital. oncol.* – 1988. – V. 8. – № 1. – p. 33-36
153. Montonaro P., Bedini A., Colombo M et al. Pure hyprefractionated radiotherapy alternating with multidrug CT in the treatment of limited small-cell cancer // *Rad. Oncol.* – 1994. – V. 32. – № 8. – p. 238
154. Moritani K. // *Lung cancer.* – 1990. – 30. – № 2. – p. 239-246
155. Muhe E., Gall F.P., Angermann B. et al. Are growth rates of tumors of any clinical importance? // *Med. and Pediat. Oncol.* – 1991. – (9). – № 1. – p. 35-40
156. Mulshine J.L. New Developments in Lung Cancer Screening // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – 23: 3198-3202
157. Nachar O., Rousseau J.A., Ouellet R. et al. A complementary role of Tc-99m-methoxyisobutilisonitrile in the characterization of breast tumors // *J. Nucl. Med.* – 2000. – V.41. – № 8. – p. 1324-1331
158. Norton L.O. UImplication of kinetic heterogeneity in clinical oncology // *Seminars oncol.* – 1985. – V. 12. – № 3. – p. 231-249
159. Oehler W., Zessel A., Huttner J. Das inoperable Bronchialkarzinom // *Radiobiol.-Radiother.* – 1988. – V.29. – № 1. – p. 11-17
160. Ono K., Yoshitake T., Akahane K., Yamada Y., Maeda T., Kai M., Kusama T. Comparison of a digital flat-panel versus screen-film, photofluorography and storage-phosphor systems by detection of simulated lung adenocarcinoma lesions using hard copy images // *Br J Radiol.* – 2005. – Oct; 78(934): 922-927
161. Osoba D. The Quality of Life Committee of the Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada: organization and functions // *Ibid.* – 1992. – Vol. 1. – p. 211-218
162. Osoba D., Zee B., Pater J. et al. Determinants of post-chemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – p. 116-123
163. Pasic A., Brokx H.A., Comans E.F., Herder G.J., Risse E.K., Hoekstra O.S., Postmus P.E., Suttedja T.G. Detection and staging of preinvasive lesions and occult lung cancer in the

central airways with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a pilot study // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Sep. 1; 11(17): 6186-6189

164. Peter Coy et al. Pattern of failure following loco-regional radiotherapy in the treatment of limited stage small cancer// *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 28. – p. 335-362

165. Pulte D., Li E., Crawford B.K., Newman E., Alexander A., Mustalish D.C., Jacobson D.R. Sentinel lymph node mapping and molecular staging in nonsmall cell lung carcinoma // *Cancer.* – 2005. – Oct 1; 104 (7): p. 1453-1461

166. Reddy A.A. Non-Small Cell Lung Cancer: Imaging and Staging // *CME Medscape Pulmonary Medicine.* – 7(1). – 2003

167. Ryhardt R.W., Scott C., Sause W.T. et al. Response, toxicity, failure patterns and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Oct 1.42. – p. 469-478

168. Sacco F., Akiyama M., Kohuko a et al. Cellular immunity of patients with lung cancer and other lung diseases II // *Hirosima J. Med. Sci.* – 1987. – (36) № 2. – p. 299-204

169. Sanchez de Cos Escuin J., Hernandez Hernandez J. Tumor markers and lung cancer. Whats new? // *Arch. Broncopneumol.* – 2004. – Dec; 40 (Supl.6): p. 35-40

170. Sause W.T. Is Nihilist approach to lung cancer still justified? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Oct 27-3. – p. 747-748

171. Schmitt A., Bernhardt P., Nilsson O., Ahlman H., Kolby L., Forssell- Aronsson E. Differences in biodistribution between 99mTc-depreotide, 111In-DTPA-octreotide, and 177Lu-DOTA-Tyr3-octreotate in a small cell lung cancer animal model // *Cancer Biother Radiopharm.* – 2005. – Apr; 20(2): p. 231-6

172. Sedman A.D., Porteney R., Yao T.J. et al. Quality of life in Phase II Trials: a study of methodology and predictive value in patients with advanced breast cancer treated with Pac'litaxel plus granulocyte colony stimulating factor // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. – p. 1316-1322

173. Senan S., De Ruyscher D. Critical review of PET-CT for radiotherapy planning in lung cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2005. – Jun 27; [Epub ahead of print]

174. Serum carcinoembryonic antigen level in pN1 non-small cell lung cancer patients // *Anticancer Res.* – 2005. – Sep-Oct; 25(5): 3601-3605

175. Spilker B. Quality of Life Pharmacoeconomics in Clinical Trials. – 2nd edition. – Lippincott-Raven. – 1996

176. Sprangers M.A.G., Cull A., Bjordal K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment guidelines for developing questionnaire modules // *Quality Life Res.* – 1993. – Vol. 2. – p. 287-295
177. Strauss L.G., Dimitrakopoulou A., Clorius J.H. Positron emission tomography (PET): a new method for the diagnosis and follow up in tumor patients // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1989. – V. 15. – № 8. – p. 421
178. Tailleffer R., Robidou A., Lambert R et al. Technetium sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement // *J. Nucl. Med.* – 1995. – V. 36. – p. 1758-1765
179. Takeda K., Nemoto K., Saito H., Ogawa Y., Takai Y., Yamada S. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Jul 1; 62(3): 626-629
180. Takimoto T., Sasada S., Yamadori T., Kobayashi M., Hirashima T., Matsui K., Iwasaki T., Kawahara K., Kawase I. A case of adenocarcinoma of lung with idiopathic pulmonary fibrosis, showing 18-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography // *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi.* – 2005. – Apr; 43(4): p. 258-62
181. Talton Bernoks M. et al. Curative radiotherapy in non-small cell carcinoma of the lung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – V. 55. – № 1. – p. 15-21
182. Tejedor M., Valerdi J.J. Lopez R. et al. Mitomicin, cisplatin and vindesine followed by radiotherapy combined cisplatin in stage 3 nonsmall cell lung cancer: long-term results// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – 1531(4). – p. 813-818
183. Thomlinson R.H. Cancer: the failure of treatment // *Brit. J. Radiol.* – 1987. – V. 60. – № 716. – p. 735-751
184. Tishelman C., Degner L.F., Rudman A., Bertilsson K., Bond R., Broberger E., Doukkali E., Levealahti H. Symptoms in patients with lung carcinoma. // *Cancer.* – 2005. – Sep. – p. 21
185. Togava T., Saton T., Noshi K. et al. Tl-201, Ga-67 uptake ratio as an indicator for predicting tumor doubling in human pulmonary neoplasms // *Brit. J. Cancer.* – 1986. – V. 53. – p. 557
186. Urata A. Prognostic factors in unresectable lung cancer // *Nagoya Med. J.* – 1993. – 37. – № 2. – p. 71-94
187. Ussov W.Ju., Riannel Ju.E., Mihailovic J.M. et al. Quantification of breast cancer blood flow in absolute units using Rutland-Patlac analysis of Tc-99m-MiBI uptake // *Review in Nuclear Medicine-Countries of Central and East Europe.* – 1999. – V.2. – № 2. – p. 34-44
188. Verschaeklen J.A., Wever W., Bogaert J. Role of Computed Tomography in Lung Cancer Staging // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – 10(4). – p. 248-255

189. Vrouvas J., Rolitsi G., Kyprano V. Hyperfractionation accelerated radiotherapy with concurrent interferon α for patients with locally advanced inoperable NSCLC // Radiat. Oncol. – 1994. – V. 32. – p. 9
190. Watanabe Von, Shimizu Iyunzo, Hashizume Yasuo et al. Immune reactivity in bronchogenic carcinoma and its relation to 5-year survival rate // J. Surg. Oncol. – 1990. – (45). – № 2. – p.103-109
191. Watkin S.W., Hayhurst G.K., Green J.A. Time trends of lung cancer management: an study of 9090 cases // Brit. J. Cancer. – 1990. – № 4. – p. 550-596
192. Withers H.R., Thames H.D., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction // Radiother. Oncol. – 1983 (1). – p. 187-191
193. Wynn R.B., Mehta V. Reduction of treatment breaks and radiation-induced esophagitis and pneumonitis using amifostine in unresectable non-small cell lung cancer patients receiving definitive concurrent chemotherapy and radiation therapy: a prospective community-based clinical trial // Semin. Oncol. – 2005. – Apr; 32 (2 Suppl 3): p. 99-104
194. Zemaitis M., Sakalauskas R., Malakauskas K., Muley T., Fischer J.R., Lahm H. Clinical and prognostic significance of tumor markers cytokeratin 19 fragment, carcinoembryonic antigen, and neuron-specific enolase in lung cancer // Lithuan. Arch. – 2005. – № 4. – p. 44

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России](#)