

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ВЫСОКИМ И НИЗКИМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

METHODS FOR EVALUATING LONG-TERM RESULTS OF RADIOTHERAPY FOR CANCER WITH HIGH AND LOW PROLIFERATION POTENTIAL

П. Д. Демешко¹, А. Н. Батян², Е. В. Гончарова^{2,3}
P. D. Demeshko¹, A. N. Batyan², E. V. Hancharova^{2,3}

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,
п. Лесной, г. Минск, Республика Беларусь
oncobel@omr.by

²Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
info@iseu.by

³Брестский областной онкологический диспансер,
г. Брест, Республика Беларусь
brcoc@brest.by

¹State Institution "N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus",
Lesnoy, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

³Brest Regional Oncological Dispensary, Brest, Republic of Belarus

На качество лучевого лечения онкологических заболеваний могут оказывать влияние большое количество факторов. Среди них не последнюю роль играют перерывы в лучевом лечении. Расщепленные курсы лучевой терапии используются в практике лучевого лечения злокачественных образований головы и шеи, а также предстательной железы. Перерывы между этапами курса лучевой терапии длительностью 1–2 недели осуществляются у пожилых, ослабленных пациентов или при наличии некупируемых лучевых реакций 3–4 степени. С целью профилактики лучевых реакций, еще до начала лучевого лечения, применяется комплекс мероприятий, направленных на их уменьшение. Это способствует тому, чтобы курс лучевой терапии был завершен без перерывов. С помощью регрессии Кокса предлагается оценивать влияние перерывов в курсе лучевой терапии на исход лечения злокачественных образований головы и шеи, а также предстательной железы, с учетом периода наблюдения.

The quality of radiation treatment for oncological diseases can be influenced by a large number of factors. Among them, the breaks that occur during the course of radiotherapy play an important role. Split courses of radiotherapy are used in the practice of radiation treatment of head and neck cancer, as well as prostate cancer. Breaks between the stages of the course of radiotherapy lasting 1-2 weeks are carried out in elderly, debilitated patients or in the presence of radiation reactions of 3-4 degrees. Before the start of radiotherapy, a set of measures is taken to prevent radiation reactions. This can affect the fact that the course of radiotherapy will be carried out without interruption. Using Cox regression, it is proposed to evaluate the effect of interruptions in the course of radiotherapy on the outcome of treatment for head and neck tumors, as well as the prostate tumors taking into account the observation period.

Ключевые слова: лучевая терапия, лучевые реакции, перерывы в облучении, анализ дожития, регрессия Кокса, STATISTICA, SPSS.

Keywords: radiation therapy, radiation reactions, interruptions in irradiation, survival analysis, Cox regression, STATISTICA, SPSS.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-249-252>

Методы лучевого лечения 1980–90-х гг. злокачественных образований головы и шеи, а также предстательной железы включали расщепленные курсы лучевой терапии (ЛТ) [1]. Так при классическом фракционировании (2 Гр на очаг опухолевого поражения за сеанс, 5 сеансов облучения в неделю), после подведения к опухоли дозы излучения 40–50 Гр делался перерыв на 2–3 недели в лучевом лечении, после которого на втором этапе лечения дозу излучения доводили до уровня суммарной очаговой дозы (СОД) за весь курс до 66–70 Гр уже на уменьшенный объем мишени. Время перерыва отводилось на стихание лучевых реакций, а также в этот период производилась оценка радиочувствительности и радиокurableности опухоли.

Большинство опухолей головы и шеи независимо от морфологической структуры характеризуются высокой радиочувствительностью, поэтому лучевая терапия – это основной метод лечения таких заболеваний.

Особенностью клинического течения большинства злокачественных опухолей головы и шеи является высокий риск развития локорегионарных рецидивов (до 80%) и новых опухолей, которые наблюдаются не менее чем у 20% пациентов [4]. При этом риск развития второй опухоли может даже превышать риск развития рецидива первой, через некоторое время после завершения лечения. Отдаленные метастазы наиболее часто развиваются на фоне прогрессирования заболевания и обычно локализируются в легких, костях, печени. В 1980–90-е гг. уже было известно о том, что при лечении опухолей носоглотки при длительности перерыва больше 22 дней 5-летняя выживаемость снижалась с 41,2 до 21,4% за счёт повышения частоты рецидивов и регионарных метастазов [1, 2]. Это говорит о том, что при лучевом лечении таких образований перерывы между этапами расщепленного курса ЛТ по возможности должны быть уменьшены.

В настоящее время расщепленные курсы ЛТ также используются в практике лучевого лечения объемов головы и шеи, а также предстательной железы. Однако перерывы между этапами расщепленного курса ЛТ сократились до 1–2 недель и осуществляются после дозы 40–50 Гр у пожилых, ослабленных пациентов или при наличии некупируемых лучевых реакций 3–4 степени [4].

По данным исследований, во времена 2D планирования, тяжелые лучевые повреждения носоглотки, из-за которых необходим был перерыв в лучевом лечении, чаще всего были связаны с погрешностями реализации дозиметрического плана лечения [1, 3]. Также известно, что частота и выраженность лучевых реакций и осложнений возрастает с увеличением поглощенной дозы ионизирующего излучения и объема облучаемых тканей, подведением СОД, превышающих толерантность нормальных тканей, и с наличием сопутствующих изменений в зоне облучения. Поэтому с целью профилактики лучевых реакций, еще до начала лучевого лечения, применяется комплекс мероприятий, направленных на их уменьшение. Это способствует тому, чтобы курс ЛТ был завершен без перерывов.

Так, например, у всех пациентов, которым планируется проведение ЛТ объемов головы и шеи, должна быть санирована полость рта. При необходимости удаления зубов в зоне объема облучения заживление раны должно произойти до начала облучения. При раке предстательной железы с целью профилактики лучевых реакций и осложнений рекомендуют исключить из рациона острую и соленую пищу, поддерживать гигиену половых органов и промежности. При наличии цистита и пиелонефрита перед началом лучевого лечения провести антибактериальную терапию на основании данных о чувствительности микрофлоры мочи к антибиотикам.

Проблему влияния перерывов между этапами расщепленного курса ЛТ на отдаленные результаты лечения предлагается оценивать с помощью анализа схем лечения злокачественных образований на примере наиболее распространенных опухолей с высоким и низким пролиферативным потенциалом (рак головы и шеи, рак предстательной железы).

Изменяющиеся во времени биомедицинские данные можно исследовать группой методов, называемых анализом дожития. Он используется для изучения зависимости возможного наступления события от времени и относится к статистическим подходам изучения таких зависимостей. В качестве события могут выступать: летальный исход, выздоровление, рецидив заболевания, либо другие исходы, которые могут быть интересны для изучения [5].

Наиболее распространенными методами анализа дожития являются:

1. Таблицы выживаемости (life/mortality tables);
2. Метод Каплана-Майера (Kaplan-Meier method);
3. Регрессия Кокса (Cox Regression);
4. Регрессия Кокса с зависящими от времени переменными (Cox Regression with time dependent covariates).

Если исследователя интересует только исход и независимые переменные, то для анализа можно воспользоваться методом логистической регрессии. Если интерес представляет оценка исхода относительно времени, то анализ можно провести методом Каплана-Майера или построения таблиц дожития. Если необходимо выяснить, являются ли некоторые непрерывные переменные связанными с наблюдаемыми временами жизни объектов исследования, то следует воспользоваться регрессией Кокса. Она изучает зависимость времени дожития от независимых переменных и называется моделью пропорциональных рисков. С ее помощью можно прогнозировать риск наступления события и оценить влияние независимых переменных на него. При анализе данных интерес представляют функции дожития и функции риска.

Функция дожития – это вероятность того, что объект исследования выживет (событие не наступит) по прошествии времени.

Функция риска – это вероятность, что событие наступит в течении ничтожно малого временного интервала, учитывая, что объект исследования доживет до начала этого интервала.

Поскольку время не является определенным, то до наступления события объем и структура выборки может меняться. Время определено только для тех объектов, у которых событие наступило, а для остальных оно остается неизвестным, поскольку событие может не наступить вовсе.

Для применения регрессии Кокса необходимо, чтобы были соблюдены следующие условия [5]:

1. Все переменные должны быть независимыми. Если выявлено взаимное влияние независимых переменных, то в модель необходимо включить функцию взаимодействия этих факторов.
2. Все переменные влияют на логарифм функции риска наступления события.
3. Риски наступления события для любых двух объектов в любой интервал времени пропорциональны.

4. Момент начала и окончания исследования или интервал наблюдения должны быть точно определены для каждого члена выборки.

5. Определение исхода и момент его возникновения также должны быть четко зафиксированы.

6. Цензурированные и нецензурированные наблюдения не должны отличаться по выживаемости друг от друга.

7. Методы оценки выживаемости и определения исхода одинаковы на протяжении всего исследования.

8. Условия, которые влияют на выживаемость, не меняются в ходе исследования.

В текущем исследовании предлагается оценивать влияние множества независимых переменных на исход лечения (развитие рецидива, летального исхода либо выздоровления пациентов) с учетом периода наблюдения. Такую оценку можно произвести только с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. На начало исследования все пациенты автоматически попадают в группу риска, поскольку в любой промежуток времени с ними может случиться определенное событие.

В группе опухолей головы и шеи предлагается рассматривать новообразования I–II стадии с традиционным режимом облучения (СОД 74–76 Гр) следующих локализаций:

- губа и полость рта;
- глотка: ротоглотка (включая p16-отрицательный и p16-положительный рак), носоглотка, гортаноглотка;
- гортань: надсвязочный отдел, средний отдел, подсвязочный отдел;
- полость носа и околоносовые пазухи;

Доза облучения спинного мозга не должна превышать 45 Гр за 4,5 недели.

В группе опухолей предстательной железы предлагается рассматривать ацинарную аденокарциному (как наиболее распространенный тип рака предстательной железы), дистанционное облучение которой осуществляется по радикальной программе до СОД 74–76 Гр тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4–23 МВ) с использованием техник 3D, IMRT или VMAT. Лучевая нагрузка на критические органы при проведении ЛТ в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

1. прямая кишка: в объем облучения V75 должно попадать меньше 15% объема органа;
2. мочевого пузыря: в объем облучения V75 должно попадать не более 25% объема органа;
3. кишечник: в объем облучения V45 должно попадать не более 195 см³ объема органа.

Требования к исходной информации о пациенте перед началом лечения: четкое клиническое описание опухоли и регионарных лимфатических узлов (локализация, размеры опухоли и каждого клинически пораженного узла, число лимфатических узлов); морфологическая верификация опухолевого процесса; объективное подтверждение клинической информации с помощью УЗИ, КТ, МРТ (при необходимости), ПЭТ (при необходимости).

В ретроспективном исследовании по изучению результатов ЛТ местно-распространенного рака предстательной железы, а также опухолей головы и шеи предлагается рассматривать две группы пациентов. В первой группе пациенты, которым ЛТ была проведена без перерывов в лучевом лечении, а во второй те, у которых курс ЛТ сопровождался перерывами.

Оценку данных предлагается проводить с помощью ППО STATISTICA и SPSS (Statistical Package for Social Science), как наиболее гибких и мощных статистических пакетов, применяемых для всех видов расчетов в биомедицине. С помощью регрессии Кокса предлагается проанализировать зависимость времени дожития от независимых переменных (возраст, пол, сопутствующие заболевания, факт наличия перерыва в лечении, длительность курса лучевого лечения, степень злокачественности онкологического заболевания), которые могут влиять на риск наступления события (смерть от основного заболевания или от не связанного с основным, рецидив, ремиссия и т.п.). Они линейно влияют на логарифм функции риска наступления события, что составляет параметрическую компоненту метода. В качестве объекта исследования предлагается рассматривать пациентов, для которых прогнозируется риск наступления события.

Нами предлагается оценивать отдаленные результаты лечения по раково-специфической выживаемости и общей выживаемости. За начало наблюдения предлагается учитывать дату начала лучевой терапии.

В качестве события при расчете раково-специфической выживаемости пациентов предлагается рассмотреть факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием. Наблюдение считается завершенным, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считается цензурируемым в случаях, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив, умер от причин, не связанных с основным заболеванием или выбыл из-под наблюдения и получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представляется возможным.

При анализе общей выживаемости в качестве события предлагается принять факт смерти от любой причины. Первичной конечной точкой исследования предлагается принять факт смерти от основного заболевания.

Таким образом, для оценки влияния перерывов в курсах лучевой терапии на отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований с высоким и низким пролиферативным потенциалом, предлагается использовать модель пропорциональных рисков Кокса, которая дает возможность провести анализ дожития с включением набора независимых переменных, влияющих на риск наступления события. Данный метод наиболее употребим в исследованиях, главной задачей которых является оценка событий во временном интервале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева Е. С., Голдобенко Г. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей / Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. Под ред. Е.С. Киселевой. – Москва: Медицина, 1996. – 464 с.

2. *Mingchen Z.* Result of radiotherapy in nasopharyngeal cancer. A retrospective comparison of split-course and continuous-course treatment schedules // *Acta oncol.* – 1989. – Vol. 28, №1. – P. 77–80.

3. *Алиев Б. М., Чуприк-Малиновская Т. П., Кошалиев Э. Ш.* и др. Поздние повреждения нормальных тканей при различных вариантах консервативного лечения рака носоглотки и полости рта // *Диагностика и лечение поздних местных лучевых повреждений.* – Обнинск, 1988. – С. 16–17.

4. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск: Профессиональные издания, 2019. – 616 с.

5. *Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М.* Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // *Наука и Здравоохранение.* 2017. № 6. С. 5–27.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ЕМКОСТИ ПРИРОДНЫХ И УРБАНИЗИРОВАННЫХ ВОДНЫХ СИСТЕМ METHODS FOR ASSESSING THE ECOLOGICAL CAPACITY OF NATURAL AND URBANIZED WATER SYSTEMS

***Е. П. Живицкая¹, Е. К. Власенко^{1,2}, В. А. Стельмах¹, А. Г. Сыса¹
E. P. Zhyvitskaya¹, E. K. Vlasenko^{1,2}, V. A. Stelmakh¹, A. G. Syasa¹***

*¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь*

*²Государственное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС»
г. Минск, Республика Беларусь
alena.zhyvitskaya@gmail.com*

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²State enterprise «Scientific and practical center LOTIOS», Minsk, Republic of Belarus

Антропогенное загрязнение и эвтрофирование водных экосистем являются глобальными проблемами. Особенно остро стоит проблема снижения качества и без того ограниченного запаса пресных вод. Эти проблемы вызвали проведение широкого круга исследований в области мониторинга водных экосистем, который позволяет оценить экологическое состояние водоема. Функционирование водных экосистем в значительной мере определяется антропогенным и естественным поступлением биогенных элементов из окружающей среды, поэтому для определения экологически обоснованных норм антропогенного поступления биогенных элементов в экосистему водоема необходимо выявить особенности структуры фито- и зоопланктона, макрофитов, а также определить концентрацию химических элементов, содержащихся в воде.

Anthropogenic pollution and eutrophication of aquatic ecosystems are global problems. Especially important is the problem of reducing the quality of the already limited supply of fresh water. These problems have led to a wide range of studies in the field of monitoring of water ecosystems, which allows us to assess the ecological state of the reservoir. The functioning of aquatic ecosystems is largely determined by the anthropogenic and natural input of biogenic elements from the environment, so to determine the environmentally sound norms of anthropogenic input of biogenic elements into the ecosystem of the reservoir, it is necessary to identify the features of the structure of phyto- and zooplankton, macrophytes, as well as to determine the concentration of chemical elements contained in the water.

Ключевые слова: качество воды, загрязнение, организмы-индикаторы, фитопланктон, зоопланктон, эвтрофирование, биоиндикация.

Key words: water quality, pollution, indicator organisms, phytoplankton, zooplankton, eutrophication, bioindication.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-252-255>

In the context of the global anthropogenic impact on water sources, there is a growing need to study natural and anthropogenic factors in the development of the ecosystems. In this case, the perspective of studying river ecosystems (as accumulating elements of the landscape) is determined by the fact that their change serves as an indicator of the anthropogenic impact on the territory.

The low predictability of the anthropogenic experience of observing the nonlinearity of system processes in determining the degree of violation of natural limnogenesis requires the study of various parts of the ecosystem. At the same time, it is important to take into account the ambiguity of the deviations of the latter, which is related to the variety of characteristics of reservoirs, their interaction with catchments, and the influence of the landscape and climate. Along with