

ни. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы отмечено у 8 больных (22 %). Средний период наблюдения 36 месяцев.

После клинического и лабораторного исследования, при отсутствии существенной патологии со стороны сердца, печени и почек в предоперационном периоде, за 3 дня до первого сеанса облучения начиналось введение цитостатических препаратов по схеме СМФ (циклофосфан внутривенно 1-й и 8-й день, метатрексат внутривенно 2-й и 9-й день, 5-фторурацил внутривенно 1-й и 8-й день).

Лучевая терапия проводилась в режиме разовой дозы 3 Гр 5 раз в неделю на очаг и зоны регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза составила 30 Гр (FDT — 39,5 Gy). Через 2 недели после окончания радиохимиотерапии 34 больным была проведена радикальная мастэктомия по Мадену, 2 — органосохраняющие операции.

Пациентки перенесли лечение удовлетворительно, без существенных осложнений. В 2 случаях развилась лейкопения в пределах 2700—3000 лейкоцитов, которая легко купировалась назначением дексаметазона (лечение не прерывалось). Интраоператорно зафиксирован более выраженный склероз тканей и склонность к кровоточивости. После предоперационного лечения (лучевой терапии в режиме среднего фракционирования РОД 3 Гр и СОД 30 Гр, в сочетании с химиотерапией по схеме СМФ), отмечен патоморфоз опухоли I степени в 16 % случаев, II степени — 62 % и III—IV степени в 22 % случаев.

Послеоперационный период протекал без осложнений у 34 больных, заживление раны происходило первичным натяжением, у 2 женщин (5,6 %) произошло инфицирование раны на фоне обильной лимфореи. Средняя продолжительность лимфореи составила 18 дней. Когда размер опухоли превышал 5 см (2 больные, Т3N0M0), спустя 3—4 недели после операции проводилось дополнительное облучение послеоперационного рубца в режиме 2 Гр до СОД 25 Гр. У 1 пациентки гистологическое исследование удаленного препарата показало наличие метастазов в 5 подмышечных лимфоузлах и поэтому было проведено дополнительное послеоперационное облучение над- и подключичных областей в режиме РОД 2 Гр и СОД 30 Гр. Впоследствии больным проведены 5 курсов химиотерапии СМФ.

В течение 3 лет наблюдения летальных исходов и развития местных рецидивов у больных не отмечено; у 2 (5,6 %) — на 10-м и 28-м месяцах наблюдения обнаружены метастазы в кости.

Таким образом, предоперационное лечение больных РГЖ с применением одновременно химиотерапии по схеме СМФ и лучевой терапии в режиме среднего фракционирования (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) позволяет получить выраженный противоопухолевый эффект за более короткий срок. Одновременное использование лучевой и лекарственной терапии РГЖ в указанных режимах хорошо переносится больными и не приводит к развитию существенных побочных

осложнений. Применение симультанной радиохимиотерапии в предоперационном периоде позволяет получить за тот же период как местный, так и общий противоопухолевый эффект, что способствует улучшению результатов лечения.

В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, Т.С. Бакай,
Т.В. Сегеда, Н.О. Бабенко

*ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків*

Противопухлинні препарати як модулятори апоптичної відповіді за умов радіотерапії недрібноклітинного раку легені Antitumor medication as modulator of apoptotic response at radiotherapy for non-small-cell lung cancer

Summary. Comparative analysis of clinical results of radiation therapy for non-small-cell lung cancer with chemomodification (Taxotere, Etoposid, Cisplatin) and without that demonstrated the advantages of combination treatment and a possible role of ceramides induced by anti-tumor drugs in the tumor radiosensibilization.

Key words: radiation therapy, non-small-cell lung cancer, chemomodification, apoptosis.

Резюме. Сравнительный анализ клинических результатов лучевой терапии больных немелкоклеточным раком легкого с химиомодификацией (таксотер, этопозид, цисплатин) и без нее показал преимущества комбинированного лечения и возможную роль керамидов, индуцируемых противоопухолевыми препаратами, в радиосенсибилизации опухоли.

Ключевые слова: лучевая терапия, немелкоклеточный рак легкого, химиомодификация, апоптоз.

Ключові слова: променева терапія, недрібноклітинний рак легені, хемомодифікація, апоптоз.

На сьогоднішній день рак легені (РЛ) залишається однією з основних причин смерті онкологічних хворих у світі [1]. Недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) складає 75—80 % всіх форм РЛ. Оскільки високий рівень летальності при цій патології зумовлений насамперед за давністю процесу (70—80 % випадків захворювання виявляють в II—III стадіях) [2], променева терапія (ПТ) залишається одним з провідних способів лікування НДРЛ. Зважаючи на первинну хеморадіорезистентність пухлин при цій патології, перспективним вважають комбіноване застосування хемопрепаратів і прискорених режимів фракціонування, що дозволяє поліпшити безпосередні і віддалені результати лікування [3]. У зв'язку з тим, що радіорезистентність злоякісних пухлин пов'язують насамперед з порушенням регуляції апоптозу, а керамід (ЦМ) (похідна сфінголіпідів) відіграє роль вторинного месенджера в апоптозі [4], метою дослідження було порівняння ефективності ПТ з хемомодифікацією різними противопухлинними препаратами (таксотер, цисплатин, этопозид) та оцінка хемопроменевого впливу на керамідний шлях апоптозу в пухлинах.

До дослідження було включено 62 хворих на неоперабельний рак легені IIIA і IIIB стадії, з яких 21 особу опромінювали в режимі прискореного фракціо-

нування дози по 1,8 Гр двічі на день з інтервалом 6 год між фракціями до сумарної осередкової дози (СОД) 76 Гр із щотижневим введенням етопозиду по 100 мг (сумарно 300–400 мг) (1-ша група). Хворих 2-ї групи (22 пацієнти) опромінювали аналогічно, але з модифікацією цисплатином, який вводили по 50 мг щотижня (сумарно 150 мг). До 3-ї групи увійшли 19 хворих, яких опромінювали за методикою прискореного фракціонування з модифікацією таксотером, який вводили по 40 мг щотижня до сумарної дози 120 мг. Контрольну групу склали 18 осіб, яким проводили ПТ прискореним опромінюванням (1,8 + 1,8 Гр) без модифікації (контроль-І, 4-та група), і 30, що одержували ПТ традиційним фракціонуванням по 2,0 Гр 5 разів на тиждень до СОД 60–70 Гр (контроль-ІІ, 5-та група).

У хворих на НДРЛ, що отримували ПТ з модифікацією протипухлинними препаратами (таксотер — 12 осіб, етопозид — 6, цисплатин — 6 осіб), визначили вміст сфінголіпідів — ЦМ і його попередника — сфінгомієліну (СФМ) у пухлинній тканині (біопсійний матеріал), використовуючи метод тонкошарової хроматографії. До контрольної групи увійшло 13 хворих на НДРЛ, які отримували тільки ПТ. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча [5], для ідентифікації ЦМ і СФМ використовували стандарти цих сфінголіпідів (Sigma). Результати обробляли методом параметричної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Хворі досліджуваних груп, чоловіки, були ідентичні за віком, стадією процесу та гістологічним варіантом пухлини. Їх середній вік становив $65 \pm 2,1$ року. За гістологічною структурою пухлина у 36 пацієнтів (58,3 %) була представлена плоскоклітинним раком, а у 26 (41,7 %) виявлено аденокарциному різного

ступеня диференціювання. У 62,9 % (39 пацієнтів) пухлина в легені була віднесена до IIIA стадії (T1-2N2 — 18 пацієнтів; T3N1 — 21) і до IIIB стадії — 23 пацієнти (37,1 %), усі — з T4N1-2. Дистанційну гамма-терапію (ДГТ) здійснювали на зону первинного осередку із захопленням регіонарних зон лімфовідтоку в середостінні.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для оцінки ефективності проведеного променевого лікування були використані такі критерії: повна, часткова регресія, стабілізація процесу і прогресування. Безпосередні результати оцінювали за 1,5–2,0 міс. після закінчення ПТ (табл. 1).

Як можна побачити з наведених даних, після завершення курсу ДГТ повну регресію пухлини в 1-й групі виявлено в 4 з 21 пацієнта (19,0 %), у 3 хворих 2-ї групи (13,6 %), 4 (22,2 %) — 3-ї, 3 (16,7 %) — 4-ї і у 3 хворих (10 %) — 5-ї групи. Часткову регресію діагностовано в 13 пацієнтів 1-ї групи (62 %), 14 (63,6 %) 2-ї, 11 (61,1 %) — 3-ї, у 11 (61,1 %) — 4-ї і у 11 хворих (36,6 %) 5-ї групи. Стабілізацію процесу встановлено в 3 чоловіків (14,3 %) 1-ї групи, у 2 (9,1 %) — 2-ї, 2 (11,1 %) — 3-ї групи, 3 (16,0 %) — 4-ї і 9 пацієнтів (30,1%) 5-ї групи. Прогресування процесу склало 5,0; 13,6; 11,1; 5,6 і 23,3 % відповідно групам порівняння.

Таким чином, позитивний ефект (частість повної і часткової регресії) був вищим у 1, 2, 3, 4-й групах, відповідно 81,0; 77,2; 83,3 і 77,8 %, порівняно з 5-ю групою — 46,6 % ($p_{1,2,3,4} - p_5 < 0,05$), тоді як прогресування процесу частіше спостерігалось у 5-й групі.

При аналізі безпосередніх результатів залежно від гістологічної структури виявлено переконливі переваги застосування хемомодифікації (1-ша, 2-га, 3-тя гру-

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих на НДРЛ

Ефективність лікування	Група									
	1-ша (n=21)		2-га (n=22)		3-тя (n=19)		4-та (n=18)		5-та (n=30)	
	абс.	%								
Повна регресія	4	19,0	3	13,6	4	21,0	3	16,7	3	10,0
Часткова регресія	13	62,0	14	63,6	11	58,0	10	55,6	11	36,6
Стабілізація	3	14,3	2	9,2	2	10,5	3	16,6	9	30,0
Прогресування	1	4,7	3	13,6	2	10,5	2	11,1	7	23,4

Таблиця 2

Безпосередні результати лікування залежно від гістологічної структури пухлини

Група	Повна та часткова регресія				Стабілізація чи прогресування			
	плоскоклітинний рак		аденокарцинома		плоскоклітинний рак		аденокарцинома	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n=21)	9	42,8	8	38,2	2	9,5	2	9,5
2 (n=22)	9	40,9	8	36,4	2	9,1	3	13,6
3 (n=19)	8	42,1	7	36,8	3	15,8	1	5,3
4 (n=18)	10	55,5	3	16,8	-	-	5	27,7
5 (n=30)	10	33,3	4	13,3	8	26,8	8	26,6

Група хворих	Церамід	Сфінгомієлін	Церамід/сфінгомієлін
Основна (n = 12)	1654,95 ± 123,00	326,67 ± 21,50	5,06
Контрольна (n = 13)	585,50 ± 19,70*	265,70 ± 6,90	2,20*

Вірогідність різниці між показниками основної і контрольної групи $p < 0,05$.

пи) перед рештою способів (4-та, 5-та групи) (табл. 2). Представлені в табл. 2 дані демонструють, що модифікація таксотером (3-тя група), цисплатином (2-га група) і етопозидом (1-ша група) дозволила вірогідно поліпшити ефективність лікування хворих з морфологічним варіантом пухлини — аденокарциномою.

Так, частість повної і часткової регресії пухлини складала в 1-й групі 36,1 %, 2-й — 36,3, 3-й — 36,8 %, порівняно з аналогічними показниками в 4-й і 5-й групах (17,5 і 14,5 %, $p_{1,2,3} - p_{4,5} < 0,05$). Причому переконалівою ця перевага була при використанні таксотеру, де частість позитивного ефекту при лікуванні аденокарциноми була вдвічі вище, ніж у 5-й групі.

Незважаючи на велику різноманітність токсичних реакцій та їх вираженості, майже в усіх хворих здійснено запланований об'єм лікування завдяки адекватній ічасній симптоматичній терапії.

Аналіз віддалених результатів показав безумовну перевагу прискореного фракціонування з модифікацією порівняно як з традиційним, так і прискореним опромінюванням у самотійному вигляді.

Середня тривалість часу до чергового прогресування виявилася вищою в 1, 2, 3-й групах (14,9 ± 2,5; 16,1 ± 3,6; 15,7 ± 3,5 міс.) порівняно з 4 і 5-ю групами (7,4 ± 3,1 і 7,8 ± 3,9 міс.) відповідно ($p_{1,2,3} - p_{4,5} < 0,05$).

Таким чином, результати дослідження дозволяють зробити висновок про перевагу нетрадиційного режиму фракціонування денної дози ПТ з хемомодифікацією порівняно як з традиційним режимом опромінювання, так і з прискореним опромінюванням у самотійному вигляді.

У зв'язку з тим, що численні протипухлинні препарати індують керамідний шлях апоптозу в пухлинних клітинах [6], нами досліджено комбінований вплив хемопрепаратів і ПТ на вміст ЦМ і СФМ у пухлинній тканині хворих на НДРЛ.

У результаті цих досліджень виявлено, що радіомодифікація таксотером індує суттєве збільшення рівня ЦМ (у 2,8 разу) і співвідношення ЦМ/СФМ (у 2,3 разу) (табл. 3).

Застосування етопозиду як радіомодифікатора при лікуванні НДРЛ продемонструвало збільшення вмісту ЦМ у пухлині в 2,1 разу на фоні незмінного рівня СФМ, що свідчить про стимуляцію етопозидом продукції ЦМ у пухлині, та в свою чергу може бути однією з причин його радіосенсибілізуючої дії. Дослідженнями інших авторів показано, що етопозид

індує продукцію кераміду в ракових клітинах як шляхом синтезу de novo, так і внаслідок гідролізу СФМ [7].

Результати хемопроменевої терапії з цисплатином також свідчать про підвищення вмісту проапоптичного ЦМ у пухлині на 30 % і зниження рівня СФМ на 40 % порівняно з контрольною групою. Співвідношення ЦМ/СФМ у пухлині збільшувалось до 4,1 порівняно з 2,2 у контролі.

Наявність ознак апоптозу в пухлинних клітинах всіх досліджуваних груп доведено морфологічними дослідженнями.

Таким чином, зважаючи на безпосередні результати лікування та тривалість безрецидивного періоду при неоперабельному НДРЛ доцільно використовувати схеми прискореного фракціонування денної дози з модифікацією таксотером, етопозидом або цисплатином, проявом радіосенсибілізуючої дії яких є індукція керамідного шляху апоптозу в пухлині.

Література

1. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // *Практ. онкол.: избр. лекции.* — СПб, 2004. — С. 257–262.
2. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Пчелин Ю.Ю. Прогресс в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого // *Рос. онкол. журн.* — 2007, № 1 — С. 51–54.
3. Sibley G.S., Maquire P.D., Anscher M.A. et al. High-dose accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer: 7360 cGy and beyond // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 45. — P. 241.
4. Radin N.S. Killing tumours by ceramide-induced apoptosis: a critique of available drugs // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 371. — P. 243–256.
5. Folch J., Lees M., Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues // *J. Biol. Chem.* — 1957. — Vol. 226. — P. 497–509.
6. Perry D., Hannun Y. The role of ceramide in cell signaling // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1436. — P. 233–243.
7. Sawada M., Nakashima S., Banno G. et al. Ordering of ceramide formation caspase activation and Bax/Bcl-2 expression during etoposide-induced apoptosis in C6 glioma cells // *Cell. Death Differ.* — 2000. — Vol. 7. — P. 761–772.