

УДК 616-006.6+616.152.21:615.277.3

**ХІМІОПРОМЕНЕВЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК  
ЛЕГЕНІ З ВИКОРИСТАННЯМ СИНГЛЕТНОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ**

**Смоланка І.І., Орел В.Е.**

*Інститут онкології АМН України, м.Київ*

**Вступ.** Результати комбінованого лікування раку легені (РЛ) при використанні різноманітних варіантів хіміопроменевої терапії залишаються незадовільними. Ефект від лікування досягається



лише у незначній частини хворих нерезектабельними формами раку, але ремісії у більшості випадків короткочасні і не перевищують 2 місяців. На жаль, застосування променевої та хіміотерапії обмежене високою токсичністю хіміопрепаратів та загрозою пошкодження здорових тканин, що потрапляють у зону опромінення. Променева та хіміотерапія призводить не лише до знищення злоякісних клітин, вона в той же час руйнує нормальні клітини імунної системи з високим проліферативним потенціалом, що викликає появу рецидивів та метастазів пухлини [1, 2].

Відомо, що гіпоксичні клітини злоякісної пухлини менш чутливі до опромінення. При лікуванні злоякісних пухлин використовують різні антигіпоксанти, а кисень застосовують як радіосенсибілізатор під час променевої терапії [3, 4]. Синглетний кисень, що утворюється в результаті фотоактивації заздалегідь накопиченого в пухлині фотосенсибілізатора, використовується як цитотоксичний чинник. Він, на відміну від молекулярного кисню, характеризується більш високою реакційною здатністю [5].

Останнім часом запропонована нова модифікація синглетної оксигенотерапії (СОТ) пухлинного процесу. Вона заснована на принципі фотоактивації атмосферного повітря, внаслідок якої утворюється синглетний кисень, що використовується для інгаляції пацієнтів активованим повітрям [6]. Аналіз спектрального складу свічення активованого повітря показав, що він складається з трьох смуг з максимумами при 285-300, 380, 520-540 нм. Це свідчить про те, що крім синглетного кисню реєструються і інші активні форми кисню а також оксиди азоту [7, 8]. Активні форми кисню, особливо супероксидний радикал, посилює фосфорилуюче дихання мітохондрій, що обумовлює нормалізацію кисневого гомеостазу у пухлинах і підсилює протипухлинну дію променевої терапії. Активні форми кисню і оксиди азоту також стимулюють зменшення адгезії та збільшують просвіт у судинах крові [9]. Це на наш погляд і було одним із чинників інгібування процесів метастазування в експериментальному дослідженні [10].

Супроводжувальна терапія спрямована на максимальну реалізацію цитостатичного ефекту променевої та хіміотерапії, захист організму від сторонньої дії протипухлинних засобів.

**Метою нашої роботи** було вивчення ефективності супроводжувальної СОТ при комбінованому лікуванні неоперабельних хворих на РЛ з використанням хіміопроменевої терапії.

**Матеріали та методи.** 20 неоперабельним хворим на РЛ хіміопроменеве лікування проводили на тлі СОТ. Серед них 3 стадія хвороби виявлена у 14 хворих, 4 стадія – у 6. Плоскоклітинний рак – у 10, залозистий – у 7, недиференційований – у 3 хворих.

При виборі хіміопрепаратів враховували механізм протипухлинної дії і синхронізацію

клітинних циклів. В основному використовували такі схеми поліхіміотерапії: циклофосфан 400 мг/м<sup>2</sup>+адриаміцин 40мг/м<sup>2</sup> або вінкрістин 1,4мг/м<sup>2</sup> або везезд 100мг/м<sup>2</sup>+цисплатина 40мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно. Одразу після хіміотерапії проводили гаматерапію за методикою дрібного та середнього фракціонування дози (2,5-3 Гр щоденно до сумарної дози 30Гр). Повторний курс хіміопроменевої терапії рекомендували приблизно через місяць в залежності від соматичного стану хворого. СОТ включала в себе дихання активованим повітрям по 12 мін 2 рази на день протягом 5 діб. Для СОТ використали апарат "Valkion" (Polyvalk, Швеція). Для отримання синглетного кисню з атмосферного повітря, проводили його фотоактивацію за допомогою галогенової лампи і спеціальним фотосенсибілізатором. Люмінесцентний аналіз інтенсивності свічення повітря проводили за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01 (ПО ім. С.П.Корольова, Україна) згідно методики [11]. Кювета з тefлону об'ємом 7 см<sup>3</sup>, що має оптично прозоре дно, підключалася за допомогою трубок до апарату "Valkion". Дно кювети розташовувалося безпосередньо над фотоелектронним множителем.

Контрольну групу склали 22 хворих на РЛ після хіміопроменевої терапії. 3 стадія хвороби виявлена у 16, 4 стадія – у 6. Плоскоклітинний рак – у 11, залозистий – у 8, недиференційований – у 3.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінювали показники периферичної крові в процесі хіміопроменевого лікування хворих контрольної групи : у 14% пацієнтів спостерігали лейкопенію, а у 10% - зниження вмісту гемоглобіну в крові. У хворих, що отримували СОТ, зниження рівня лейкоцитів в крові, що спостерігалось через 5-7 днів після початку лікування, було статистично недостовірним і не досягало нижніх границь норми. Зниження гемоглобіну спостерігалось у 7% пацієнтів.

Для інтегральної кількісної оцінки вільнорадикальних процесів визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) і каталази в сироватці крові, активність супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах згідно [11]. Одним із показників, що характеризують рівень вільнорадикальних процесів в суцільній крові, є її механоємісія (МЕ), яка має характерні особливості при пухлинному процесі. МЕ крові реєстрували приладом ТРА-3 (Експериментально - виробничі майстерні Українського НДІ онкології і радіології) згідно з методикою [12], що дозволяє вивчати кінетику вільнорадикальних процесів при механічних впливах на пробу крові. Кількісна оцінка періодичних складаючих МЕ крові була проведена з використанням методів статистичного аналізу тимчасових рядів. Для більшої наглядності і компактності викладу вона чисельно представлена у вигляді середнього значення коефіцієнта автокореляційної функції (СЗКАКФ).



Вплив СОТ на показники перекисного окислення крові в процесі хіміопроменевої терапії хворих на РЛ

Показники	До лікування	Після лікування	
		Контрольна група	+ СОТ
МДА, нмоль/мл крові	70.2 ( 3.2)	74.4 ( 2.5)	84.5 ( 5.0*
СОДИ, Ед/мл крові	271.1 ( 9.8)	255.4 ( 7.7)	248.1 ( 9.4*
Каталаза, Ед/мл крові	191.8 ( 5.9)	184.3 ( 5.1)	177.7 ( 4.2*
Інтенсивність МЕ, отн.ед.	287 ( 12)	243 ( 35)	392 ( 12*
СЗКАКФ	0.69 ( 0.02)	0.67 ( 0.03)	0.55 ( 0.02*

\* - статистично достовірні відмінності по відношенню до показників до лікування

Аналіз результатів дослідження (табл. 1) показав, що проведення СОТ у поєднанні з хіміопроменевою терапією спричинило підвищення вмісту МДА на 20%, і зниження активності СОДИ і каталази відповідно на 9 % і 7 %. При цьому інтенсивність МЕ крові підвищилась на 29% і СЗКАКФ МЕ знизилася на 11%. Зниження СЗКАКФ МЕ під впливом СОТ свідчило про

збільшення детермінованого молекулярного хаосу в крові, що є однією з характерних ознак більш ефективних безпосередніх результатів терапії онкологічних хворих. У контрольній групі хворих показники достовірно не змінювалися.

Побічні ефекти під час лікування представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Побічні ефекти хіміопроменевої терапії хворих на неоперабельний РЛ

№	СИМПТОМИ	Кількість хворих, у яких зафіксовано відповідний симптом			
		Контроль		+ СОТ	
		Абс.	%	Абс.	%
		18	82	15	75
1	Нудота				
2	Бльовання	15	68	9	45
3	Діарея	2	9	0	0
4	Алергія	2	9	0	0
5	Алопеція	7	32	5	25
7	Гіпертермія	3	14	2	10
8	Кардіотоксичність	3	14	0	0

Як видно з наведених даних, СОТ суттєво полегшує перебіг шкідливих наслідків хіміопроменевої терапії і тим самим покращує якість життя хворих. Безпосередні результати лікування хворих РЛ з використанням СОТ свідчили про позитивну динаміку лікувального процесу. Рентгенологічне зменшення тіні пухлини з покращенням бронхіальної прохідності та відновленням пневматизації легені відмічене у 16 хворих (80%), у 4 (20%) – стабілізація процесу. У контрольній групі рентгенологічно реєстрований ефект лікування відмічений у 15 (68%) хворих,

стабілізація – у 5 (23%), але у двох (9%) хворих відбулось прогресування хвороби.

Відносно впливу СОТ на тривалість життя хворих, слід відмітити суттєве зростання кількості пацієнтів, що пережили один рік після лікування. Так, після СОТ більше року прожили 12 (60,0%) хворих, в той час як у контрольній групі таких хворих було лише 7 (31,8%).

**Висновки.** Таким чином, використання СОТ при хіміопроменевому лікуванні неоперабельних хворих на РЛ дозволяє зменшити побічні реакції протипухлинної терапії та покращити результати лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer// J.Clin.Oncol.-1997.-Vol.15.- P.2996-3018.
2. Ball D., Smith J., Bishop J. A phase III study of radiation therapy with or without continuous infusion fluorouracil as palliation for non-small cell lung cancer// Br. J. Cancer.- 1997.- Vol.75.- P.690-697.
3. Мосенко В. П., Тодор И. П., Хасанова Л. Т. Фармакологическая коррекция хронической тканевой гипоксии при опухолевом процессе // Экспериментальная онкология. - 1991.- № 3. - С. 7-11.
4. Ярмоненко С. П., Конопляников А. Г., Вайсон А. А. Клиническая радиобиология. - М.: Медицина, 1992. -320 с.
5. Pass H. I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use// J. Natl. Cancer Inst.- 1993.- 85, № 6.- P. 443-456.
6. Орел В.Э. Синглетная кислородная терапия// Клінічна хірургія.- 1997.- № 1.- С. 47-48.

7. Правилон А.М. Фотопроцессы в молекулярных газах.- Москва: Энергоатомиздат, 1992.- 350 с.
8. Singlet O<sub>2</sub>. Physical-chemical aspects/Ed. A.A. Frimer.- Florida: CRC Press Inc.- 1994.- №1.- P. 13-18.
9. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия .- 1998 .- № 7.- С. 1007-1019.
10. Орел В.Э., Дзятковская Н.Н., Данко М.Й., Смоланка И.И. Влияние синглетной оксигенотерапии на экспериментальный опухолевый процесс // Доповіді НАН України.-1999.- №11.- С.179-182.
11. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. - Киев: Наукова думка, 1991. - 256 с.
12. Орел В.Э., Кадюк И.Н., Мельник Ю.И., Дзятковская И.Н. Физико-технические принципы исследования механоэмиссии крови// Медицинская техника.- 1994.- №6.- С. 28-33.

**SUMMARY****CHEMORADIOTHERAPY FOR INOPERABLE LUNG CANCER PATIENTS USING SINGLET OXYGEN THERAPY****I.I. Smolanka, V.E. Orel**

Singlet oxygen therapy (SOT) based on the principle of photoactivation of atmospheric air was used during combined chemoradiotherapy for inoperable lung cancer patients. SOT with chemoradiotherapy was well tolerated, reduce side effects of chemoradiotherapy and prolonged one-year survival time.