## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

СТАРЕНЬКИЙ ВІКТОР ПЕТРОВИЧ

 **УДК 615.849:618.11-006-08**

МОДИФІКАЦІЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

**14.01.23 – променева діагностика, променева терапія**

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Харків - 2008

**Дисертацією є рукопис**

**Робота виконана в Державній установі «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України»**

Науковий консультант **член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор** Пилипенко Микола Іванович, **Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України», директор**

Офіційні опоненти:

**доктор медичних наук, професор** Іванкова Валентина Степанівна **Державна установа “Національний інститут раку” МОЗ України, керівник відділення променевої терапії**

доктор медичних наук, професор **Хворостенко Михайло Іванович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедра онкології

доктор медичних наук, професор **Коссе Валентин Анатолійович**, Дніпропетровський інститут традиційної та нетрадиційної медицини МОЗ України, професор кафедри хірургії з курсом онкології

Захист відбудеться «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.609.01 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58)

Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук Ю.П. Бєлєвцов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На початку XXІ сторіччя РЛ (рак легені) залишається однією з основних причин смерті онкологічних хворих у світі (Мерабішвілі В.М., 2004). Щороку на РЛ захворюють понад 1 мільйон людей і, якщо врахувати, що кількість померлих від цієї недуги близька до тих, хто захворіли (щороку реєструються більше 900 тисяч смертей від РЛ), очевидна соціально-економічна значущість проблеми запобігання, діагностики та лікування РЛ (Переводчикова Н.І., 2003; Давидов М.І. та співавт., 2006; Dubinett S. et al., 2004; Alberg A. et al., 2005).

За даними Національного канцер-реєстру України (2007) за останні п’ять років збільшення захворюваності на РЛ зупинилося. Проте у 2003 році захворюваність на цю патологію склала 39,2 % випадків, а в 2004 та 2005 році – 41,2 % випадків на 100 тисяч населення, займаючи перше місце серед онкологічних захворювань у чоловіків (Бюлетень національного канцер-реєстру України №8, 2007). У США в структурі онкологічної захворюваності на РЛ припадає 22 %, а смертність складає 28 % всіх смертей від онкологічної захворюваності (Alberg A. et al., 2005).

Оскільки при цій локалізації раку задавненість залишається найвищою, майже 70 % хворих, при ІІІ-ІV стадії (Van Rens M.T. et al., 2000; Барчук А.С., 2003; Давидов М.І. та співавт., 2003; Fumihiro T. Et al., 2004; Чіссов В.І. та співавт., 2005), то радикальне хірургічне лікування можливе тільки в обмеженого контингенту хворих (не більше 20 %) (Стіліді І.С. та співавт., 2000; Van Rens M.T. et al., 2000; Parungo C.P. et al., 2004; Лємєхов В.Г. та співавт., 2007).

У зв’язку з цим, в найближчі десятиріччя ПТ (променева терапія), як другий за ефективністю метод лікування після хірургічного, залишиться одним з провідних способів терапії, що дає змогу надати реальну допомогу майже 70 % хворих з уперше виявленим РЛ (Movsas B. et al., 2003; Арсеньєв А.І. та співавт., 2006; Нємкова Є.В. та співавт., 2008).

Оскільки причиною смерті більшості хворих (58–76 %) є місцевий рецидив, то проблема підвищення ефективності ПТ в напрямку підсилення локального впливу на пухлину уявляється особливо актуальною (Нємкова Е.В. та співавт., 2008; Harper P. et al., 2003).

Одним із зручних у технічному й економічному сенсі способів підсилення локо-регіонарного контролю при НДРЛ (недрібноклітинний РЛ) є прискорене фракціонування ПТ, тобто багаторазове опромінювання протягом дня дозою за фракцію, що дорівнює чи перевищує класичну і поліпшує результат за різними даними на 15–20 % (Wyngaarden J.B. et al., 2000; Акімов А.А. та співавт., 2005; Нємкова Є.В. та співавт., 2008).

Численні експериментальні дані, а також деякі попередні клінічні випробування виявили високу ефективність препаратів платини і таксанів як радіомодифікаторів при РЛ, застосовуваних навіть у субтерапевтичних

дозах (Giineyt H. et al., 2003; Kiura K. et al, 2003; Бойко А.В. та співавт., 2004; Jeremic B. et al., 2005; Movsas B. et al., 2005). Встановлено, що одним з механізмів підсилення променевого ушкодження клітин РЛ платиною і таксанами є індукція церамідного шляху апоптозу (Charles A.G. et al., 2001; Ohe Y. et al., 2003).

Спосіб приваблює своєю простотою, а також тим, що при використанні цитостатиків у субтерапевтичних дозах послаблюються побічні токсичні ефекти. Однак не до кінця вивченими залишаються проблеми оптимального співвідношення доз хіміопрепаратів і режимів прискореного опроміню-вання, достатнього для активації апоптозу, як способу подолання високої радіорезистентності основних морфологічних форм НДРЛ (Барабой В.А. та співавт., 1999; Biederman B. et al., 2000; Kiura K. et al., 2003).

При використанні з метою підвищення ефективності нових інтенсифікованих методів опромінення, які, як правило, супроводжуються високою частотою і вираженістю променевих реакцій, набуває особливої актуальності питання відносно засобів захисту здорових тканин, що потрапляють у зону опромінення (Sloninu D. et al., 2003; Rancati T. et al., 2003; Мардинський Ю.С. та співавт., 2004; Harita S. et al., 2005; Movsas B. et al., 2005). Йдеться про методи антиоксидантної корекції, основою для розвитку яких стала вільна радикальна теорія променевого ураження і класичне вчення про радіотоксини (Мєньшикова Є.Б. та співавт., 2006).

Незадовільні результати основних методів лікування, зокрема й ПТ, та відсутність досить надійних методів моніторингу за ефективністю протипухлинної терапії диктує необхідність пошуку нових високо-специфічних і чутливих технологій діагностики, насамперед, наявності субклінічних метастазів, які є основною причиною рецидивування пухлини і, отже, загибелі хворих у перший рік після радикального лікування (Kalff V. et al., 2000; MacManus M. et al., 2003; Чіссов В.І. та співавт., 2005). Цим вимогам відповідають методи імуноферментного аналізу пухлино-асоційованих маркерів, частина з яких знайшла широке застосування в клінічній онкології (РЕА (раково-ембріональний антиген), НСЕ (нейроноспецифічна енолаза)) (Зборовська І.Б. та співавт., 2003; Пожарський К.М. та співавт., 2004).

В останні роки підвищився інтерес до вивчення регуляторних пептидів, що беруть участь в аутокринній стимуляції пухлинного росту. Згідно з даними, відкриті відносно недавно пептиди бомбезин, а також субстанція Р (регуляторний пептид), суттєво впливають на зростання пухлинних тканин in vitro et vivo. На думку авторів, визначення рівня цих пептидів у сировотці крові може служити досить точним діагностичним тестом проліферативної активності клітин РЛ (Mak-Kinnon A.C. et al., 2001).

Незважаючи на велику кількість досліджень з використанням маркерів при РЛ, залишається чимало суперечливих і нез’ясованих питань. Існуючий погляд щодо необхідності одночасного визначення декілька маркерів, різних за своїм генезом, для підвищення ефективності діагностики і моніторингу РЛ (Суховерша О.А., 2007), на нашу думку, досить обґрунтований.

Таким чином, виходячи зі сказаного, можна зробити висновок, що перспективним напрямком підвищення ефективності ПТ НДРЛ слід вважати поєднання способів радіомодифікації (поєднання хіміомодифікації, прискореного фракціонування і АО (антиоксидантної) корекції), а також індивідуалізації тактики лікування на основі використання пухлинних маркерів, різних за своїм походженням.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П.григор’єва АМН України» відповідно до планових НДР «Вивчити рівень маркера раку легені бомбезину для оцінки ефективності протипухлинної терапії» (номер держреєстрації 0196U018229), «Пошук шляхів направленої індукції апоптозу для обґрунтування й розробки нових технологій у променевій терапії злоякісних пухлин» (номер держреєстрації 0101U000188) та «Вивчити особливості впливу радіомодифікації на індукцію апоптозу в пухлинах та розробити на цій основі заходи для удосконалення променевої терапії недрібноклітинного раку легені» (номер держреєстрації 0105U000299), у яких дисертант був керівником і відповідальним виконавцем.

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи –підвищення ефективності променевої терапії недрібноклітинного раку легені шляхом розробки нових технологій хіміопроменевого лікування на основі поєднання нетрадиційного режиму фракціонування дози і хіміорадіомодифікації, а також індивідуалізації програм лікування.

Для досягнення зазначеної мети в роботі поставлено низку завдань:

1. Вивчити вплив різних варіантів радіомодифікації на церамідний шлях активації апоптозу і променевого патоморфозу у пухлинах Герена.
2. Оцінити вплив різних варіантів радіомодифікації на деякі показники апоптозу в сироватці крові і пухлини хворих на НДРЛ.
3. Визначити клінічну ефективність променевої терапії хворих на недрібноклітинний РЛ II–III стадії, які лікувалися за такими схемами:

а) хіміомодифікація (таксотер) + класичне фракціонування + анти-оксидантна корекція;

б) хіміомодифікація (таксотер, цисплатин, етопозид) + прискорене фрак-ціонування;

в) прискорене фракціонування + антиоксидантна корекція;

г) хіміомодифікація (таксотер) + прискорене фракціонування + анти-оксидантна корекція.

1. Вивчити променеві реакції та ускладнення у хворих на РЛ ІІ–ІІІ стадії, лікованих за різними схемами.
2. Визначити можливість онкомаркерної діагностики при різних схемах опромінювання і оцінити її значущість для індивідуалізації обраної програми і прогнозу виживаності.
3. Розробити алгоритм вибору програми променевого лікування хворих на НДРЛ.

# Об’єкт дослідження – *променева терапія НДРЛ (548 хворих).*

*Предмет дослідження –* варіанти модифікації ПТ НДРЛ.

*Методи дослідження:*загальноклінічні, біохімічні, електронно-мікроскопічні, імуноферментні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше науково обґрунтовано доцільність використання ПТ прискореним фракціонуванням дози з хіміомодифікацією при НДРЛ порівняно з традиційним і прискореним опромінюванням у самостійному вигляді.

Клінічно й експериментально вивчено механізми індукції апоптозу при різних варіантах ПТ з хіміомодифікацією. Визначено, що найважливішим фактором у подоланні радіорезистентності НДРЛ є потенціююча дія таксотеру, етопозиду й цисплатину, яка реалізується через різні шляхи посилення церамід-залежного апоптозного сигналінгу в клітинах РЛ.

Вперше отримано закономірності зміни рівнів деяких сироваткових маркерів, що корелюють з активністю пухлинного процесу у хворих на РЛ при різних варіантах променевого і хіміопроменевого лікування та подальшого моніторингу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені варіанти радіомодифікації здатні різною мірою поліпшити безпосередні, найближчі та віддалені результати лікування недрібноклітинного РЛ, зокрема й з морфологічним варіантом пухлини аденокарцинома, відносно як традиційного, так і прискореного опромінювання в самостійному вигляді, при цьому характер очікуваних основних променевих реакцій при кожному з варіантів модифікації дозволяє здійснити диференційований підхід при призначенні того або іншого способу променевого лікування, ґрунтуючись на додатковому вивченні загальносоматичного статусу хворого і анамнестичних даних.

На підставі вивчення характеру променевих реакцій у хворих на РЛ при основних варіантах модифікації, запропонована раціональна схема супровідної терапії, яка дозволяє достатньо ефективно знизити інтенсивність окремих променевих реакцій.

Отримані закономірності зміни рівнів деяких сироваткових маркерів у процесі лікування і після нього дали можливість запропонувати мінімальний набір додаткових лабораторних тестів для оцінки ефективності проведеного лікування і наступного моніторингу з метою раннього виявлення рецидиву онкопроцесу.

Вказані методики хіміопроменевого лікування використовуються в роботі Харківського, Херсонського, Вінницького, Рівненського, Дніпропетровського, Луганського обласних онкологічних диспансерів.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом особисто проведено аналіз наукової літератури та визначено актуальність проблеми променевого лікування НДРЛ, виконано інформаційний пошук, сформульовано мету та завдання дослідження, здійснено самостійний підбір тематичних хворих, забезпечено їх клінічне обстеження, проведення курацї та лікування, оцінка результатів лікування, збирання лабораторних даних, статистичний аналіз усіх отриманих результатів.

Особиста участь здобувача у виконанні дисертації підтверджується публікаціями й доповідями на наукових конференціях і з’їздах.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені і обговорені на таких з’їздах і конференціях: І з’їзд Українського товариства терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів (м. Харків, 1999 р.), щорічна Російська онкологічна конференція (м. Москва, 1999 р.), ІІ з’їзд онкологів країн СНД (м. Київ, 2000 р.), Український конгрес радіологів (м. Київ, 2000 р.), ІV з’їзд з радіологічних досліджень (м. Москва, 2001 р.), ІІ з’їзд Українського товариства терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів (м. Луцьк, 2001 р.), науково-практична конференція з актуальних питань променевої терапії і променевої діагностики (м. Чернігів, 2002 р.), конференція «Сучасні проблеми профілактики і діагностики променевих уражень» (м. Харків, 2002 р.), конференція «Сучасні аспекти лікування осіб похилого віку хворих на рак стравоходу і легені» (м. Київ, 2002 р.), ІІІ з’їзд Українського товариства терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів (м. Маріуполь, 2003 р.),
ІІІ з’їзд онкологів країн СНД (м. Мінськ, 2004 р.), ІV з’їзд Українського товариства терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів (м. Алушта, 2005 р.), науково-практична конференція Українського товариства терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів «Актуальні питання променевої терапії» (м. Одеса, 2006 р), науково-практична конференція Українського товариства терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів «Актуальні питання променевої терапії» (м. Харків, 2007 р.), науково-практична конференція Українського товариства терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів «Актуальні питання радіаційної онкології» (м. Херсон, 2008 р.).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 56 робіт, 28 статтей, з них 20 у провідних спеціальних виданнях, затверджених ВАК України (3 самостійних), 6 деклараційних патентів, 18 тез доповідей у матеріалах з’їздів та конференцій, 2 інформаційних листа, 2 методичних рекомендацій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 288 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів дослідження, висновків і списку використаних джерел, який включає 280 посилань та складає 33 сторінки. Дисертація ілюстрована 50 таблицями, 44 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Проаналізовано клінічні дані та результати обстежень 548 осіб віком 36–79 років хворих на НДРЛ ІІa, ІІІa і ІІІb стадій, що проходили променеву та хіміопроменеву терапію за період з 1999 по 2004 рік у Державній установі “Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України”. Переважну більшість пацієнтів склали чоловіки – 475 ((86,6 ± 1,4) %).

В усіх включених у дослідження хворих перед початком лікування уточнювали ступінь поширеності пухлинного процесу та гістологічну структуру пухлини, проводячи комплексне обстеження, що охоплювало клінічне, ехографічне, рентгенологічне, комп’ютерно-томографічне, магнітно-резонансне й ендоскопічне дослідження.

У результаті проведенного обстеження ІІb стадію було діагностовано у 151 особи ((27,6 ± 1,9) %), ІІІа – у 201 ((36,6 ± 2,0) %) і ІІІb – у 196 хворих ((35,8 ± 2,0) %). Серед морфологічних форм НДРЛ переважав плоскоклітинний варіант – 328 хворих ((59,9 ± 2,1) %) і дещо рідше – аденокарцинома – 220 випадків ((40,1 ± 2,1) %). Вивчення клініко-анатомічної структури РЛ показало, що центральна форма зустрічалась частіше – у 310 ((56,6 ± 2,1) %), а периферична – рідше – у 238 випадках ((43,4 ± 2,1) %). Обґрунтуванням для проведення консервативного лікування у хворих з ІІb і ІІІa стадією були протипоказання до оперативного лікування через виражену кардіальну патологію або низькі величини показників зовнішнього дихання.

Переважали ураження верхніх частин легень: правої у (40,5 ± 2,1) % та левої у (29,7 ± 2,0) %, а нижніх частин легень з права – у (17,8 ± 1,6) % та зліва – у (11,3 ± 1,3) %. Ураження середньої частини становили виняток (0,5 ± 0,3 %).

Відповідно до визначених задач клінічного дослідження променеве і хіміопроменеве лікування проводили за протоколами:

1. Перший протокол (група 1) – 92 хворих – ПТ традиційним фракціонуванням.
2. Другий протокол (група 2) – 80 хворих – ПТ з традиційним фракціонуванням + щотижневе введення таксотеру із супровідною терапією.
3. Третій протокол (група 3) – 81 хворий – ПТ з прискореним фракціонуванням + щотижневе введення таксотеру.
4. Четвертий протокол (група 4) – 88 хворих – ПТ з прискореним фракціонуванням + супровідна терапія.
5. П’ятий протокол (група 5) – 84 хворих – ПТ з прискореним фракціонуванням + хіміомодифікація таксотером + супровідна терапія.
6. Шостий протокол (група 6) – 58 хворих – ПТ з прискореним фракціонуванням + хіміомодифікація етопозидом.
7. Сьомий протокол (група 7) – 65 хворих – ПТ з прискореним фракціонуванням + хіміомодифікація цисплатином.

Традиційна методика ПТ полягала в проведенні опромінювання з РОД (разова очагова доза) 2 Гр, одна фракція на добу, п’ять фракцій на тиждень до СОД (сумарна очагова доза) 60–65 Гр. Таксотер уводили по 40 мг в/в щотижнево (сумарно 120–160 мг), етопозид – в/в щотижнево по 100 мг (сумарно 300–400 мг), цисплатин – по 50 мг щотижнево в/в (сумарно
100–150 мг). Активна супровідна терапія охоплювала детоксикаційну, десенсибілізувальну та АО-корекцію (вітаміни А і С, а також α-токоферол за схемою: 150 мг з 1 по 8 добу і з 17 по 25 добу; з 8 по 17 добу по 350 мг).

Прискорене фракціонування проводили РОД 1,8 Гр, дві фракції на добу з інтервалом 6 годин, 10 фракцій на тиждень. По досягненні СОД 36 Гр – тижнева перерва з продовженням опромінювання за тією ж самою схемою до досягнення СОД 72 Гр. Загальний час лікування при традиційній терапії складав сім–вісім тижнів, а при прискореній – п’ять тижнів. Безпосередні результати лікування оцінювали на підставі рентгенологічних і СКТ-досліджень, а в деяких випадках – повторного ендоскопічного дослідження, за ступенем регресії первинного осередку через один–півтора місяця після завершення лікування.

Пухлинні маркери РЕА, НСЕ, бомбезин і субстанція Р визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи стандартні набори РІА-Кіt (фірма DRG, Амершам) у сироватці крови пацієнтів до лікування, в середині курсу, за два–три тижні по його завершенні та в процесі спостереження кожні три–шість місяців впродовж двох і більше років.

Для визначення цераміду і сфінгомієліну тканини пухлини гомогенізували в Н2О з метою повнішої руйнації клітин. Гомогенат пухлини використовували для екстракції ліпідів за методом Фолча (Folch J. et al., 1957). ЦМ (церамід) і СФМ (сфінгомієлін) розділяли за допомогою хроматографії в тонкому шарі силікагелю на комерційних пластинках Sorbfil (АО “Сорбполимер”, Россия). Екстракти ліпідів, які використовували для аналізу сфінголіпідів, випаровували у вакуумі та інкубували 60 хв при 37 ºС в середовищі хлороформ-метанол (1:1), у яке додавали NаOH (0,1 моль) для гідролізу ацилгліцеринів. Ліпіди знову екстрагували і використовували для розподілу на класи (СФМ, ЦМ) у системі розчинників хлороформ-етилацетат-ізопропиловий спирт-метанол – 0,25 % розчин KCl (25:25:25:10:9) (Dolgachev V. et al., 2004). Ліпіди (СФМ, ЦМ) проявлювали в парах йоду та ідентифікували за допомогою порівняння із стандартами цераміду і сфінгомієліну (Sigma). Білок у гомогенаті тканини визначали методом Лоурі (Lowry O. et al., 1951).

Як експериментальну модель використовували 90 щурів-пухлиноносіїв масою 160–180 г з підшкірно перещепленою пухлиною Герена (Guerin’s carcinoma). Експеримент виконували відповідно до вимог Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях і починали на 10–12 добу після перещеплення пухлини, коли розміри пухлинного вузла досягали в діаметрі 1,5–2,0 см.

Локальне ікс-опромінювання зони росту пухлини проводили на апараті РУМ-17 за стандартних технічних умов: напруга – 190 кВ, сила струму – 10 мА, фільтри – 0,5 мм Cu та 1 мм Al. Коефіцієнт розподілу поглинутої дози в повітрі склав 0,965. Розрахунковий час опромінювання пухлини Герена в дозі 5 Гр дорівнював 4 хв 39 с. Опромінювання проводили фракційно, при поглинутій дозі на фракцію 5 Гр та з інтервалом між сеансами 24 год. Сумарна поглинута доза на зону росту пухлини складала 10 Гр.

Хіміопрепарати вводили внутріочеревинно за 24 год до першого сеансу опромінювання в дозах: цисплатин («Ебеве») – 6 мг/кг маси тіла; таксотер («Рор Пуленк Рорер») – 8 мг/кг маси тіла; етопозид («Ебеве») – 5 мг/кг маси тіла.

Протягом експерименту тварин розподілили таким чином: перша група – інтактний контроль; друга – контрольне опромінення пухлини; треття – введення хіміопрепарату; четверта група – введення хіміопрепарату з подальшим опромінюванням пухлини. Безпосередні результати оцінювали на основі динаміки клінічних проявів хвороби, вираженості променевих ускладнень.

Тварин декапітували через 24 години після останнього сеансу опромінювання під ефірним наркозом із дотриманням правил евтаназії.

Для морфологічних і електронно-мікроскопічних досліджень використовували стандартні методи обробки тканини.

Аналіз результатів проведено за допомогою пакету програм STATISTICA 6.0. При порівнянні ознак у більш ніж двох групах використано методи множинних порівнянь. Порівняння та аналіз виживаємості проводилося методом побудови кривих виживаємості (порівняння за Log-rank критерієм). Для оцінки ефективності запропонованих методів розраховувалося відношення ризиків (ВР), зниження абсолютного ризику (ЗАР) та 95 % вірогідний інтервал цих показників (95 % ВІ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих даних свідчить, що вищі безпосередні результати лікування НДРЛ мали місце при поєднанні прискореного режиму опромінювання з хіміомодифікацією таксотером, етопозидом і цисплатином у 3, 5, 6, 7 групах (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Безпосередні результати лікування хворих на НДРЛ (%**±m%**)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група, кількість хворих | Позитивний ефект, регресія(повна та часткова) | Відсутність регресії | Прогресія,  |
| 1 (n=92) | 44,5 ± 5,2 | 31,5 ± 4,8 | 23,9 ± 4,4 |
| 2 (n=80) | 51,2 ± 5,6 | 35,0 ± 5,3 | 13,7 ± 3,9 |
| 3 (n=81) | 80,2 ± 4,4\* | 12,3 ± 3,7 | 7,4 ± 2,9 |
| 4 (n=88) | 71,6 ± 4,8\* | 10,2 ± 3,2 | 18,2 ± 4,1 |
| 5 (n=84) | 82,1 ± 4,2\* | 13,1 ± 3,7 | 4,8 ± 2,3 |
| 6 (n=58) | 77,6 ± 5,5\* | 12,1 ± 4,2 | 10,3 ± 4,0 |
| 7 (n=65) | 78,5 ± 5,1\* | 9,2 ± 3,6 | 12,3 ± 4,1 |

Примітка. \* – вірогідність змін відносно показників 1 та 2 групи (р < 0,05).

Тут позитивний ефект склав у 3 групі (80,2 ± 4,4) % хворих, у 5 групі – (82,1 ± 4,2) %; у 6 групі – (77,6 ± 5,5) % та у 7 групі – (78,5 ± 5,1) % і був вище при всіх стадіях порівняно з аналогічними показниками у 1 і 2 групах, абсолютний ризик негативного ефекту у цих групах знизився, у середньому ЗАР = 32,2 % (95% ВІ 23,2 % – 40,6 %), р<0,001.

Додаткове застосування хіміомодифікації дало можливість збільшити (р<0,001) частість позитивного ефекту у хворих з морфологічним варіантом пухлини аденокарцинома порівняно з традиційним лікуванням і в 1,8 разу порівняно з традиційним опромінюванням з хіміомодифікацією і прискореним опромінюванням у самостійному вигляді (зниження ВР склало 2,5 95 % ВІ 1,8-3,6) (табл. 2).

Вищі показники локального контролю в 3, 5, 6, 7 групах (р<0,05) відбилися й на віддалених результатах отриманих аналізом виживаємості, які за всіма показниками перевершували відповідні параметри у інших групах (тривалість життя: одно-, двох- або трьохрічна) (табл. 3).

Необхідно відзначити, що незалежно від протоколу лікування вищі безпосередні і віддалені результати відзначено при IIb і IIIa стадії процесу порівняно з IIIb стадією. Та попри це, поєднання прискореного опромінювання і хіміомодифікації у 3 та 5 групах дало можливість поліпшити (р<0,05) віддалені результати в хворих із прогностично несприятливою ІІІb стадією. Тільки в цих групах частина ((11,1 ± 6,0) % – у 3 та (10,0 ± 5,5) % – у 5 групі) хворих із IIIB стадією пережили трьохрічний термін спостереження.

Ефективність традиційної ПТ у хворих на НДРЛ має в цілому незадовільний характер, оскільки безпосередні результати не перевищують 50 %, а віддалені й найближчі (за показниками середньої тривалості життя й однорічної виживаємості) складають (12,3 ± 0,4) місяців і (43,4 ± 5,1) % відповідно (див. табл. 3).

*Таблиця 2*

**Безпосередні результати лікування хворих на НДРЛ залежно від морфологічної структури пухлини**

|  |  |
| --- | --- |
| Група, кількість хворих | Ефективність лікування |
| позитивна (повна і понад 50 % регресія) | негативна (менше 50 %, прогресія) |
| плоскокл. | аденокарц. | плоскокл. | аденокарц. |
| абс. | %±m% | абс. | %±m% | абс. | %±m% | абс. | %±m% |
| 1 (n=92) | 30 | 32,6±4,9 | 11 | 12,0±3,4 | 30 | 32,6±4,9 | 21 | 22,8±4,4 |
| 2 (n=80) | 29 | 36,3±5,4 | 12 | 15,0±4,0 | 9 | 11,2±3,5 | 30 | 37,5±5,4 |
| 3 (n=81) | 41 | 50,6±5,6\* | 24 | 29,6±5,1\* | 8 | 9,9±3,3 | 8 | 9,9±3,3 |
| 4 (n=88) | 51 | 58,0±5,3\* | 12 | 13,6±3,7 | 8 | 9,1±3,1 | 17 | 19,3±4,2 |
| 5 (n=84) | 43 | 51,2±5,5\* | 26 | 30,9±5,0\* | 7 | 8,3±3,0 | 8 | 9,5±3,2 |
| 6 (n=58) | 25 | 43,1±6,5 | 20 | 34,5±6,2\* | 8 | 13,8±4,5 | 5 | 8,6±3,7 |
| 7 (n=65) | 29 | 44,6±6,2 | 22 | 33,8±5,9\* | 10 | 15,4±4,5 | 4 | 6,2±3,0 |

Примітка. \* – вірогідність змін відносно показників 1 та 2 групи (р< 0,05).

*Таблиця 3*

**Віддалені результати лікування хворих на НДРЛ**

|  |  |
| --- | --- |
| Група, кількість хворих | Показник |
| середня тривалість життя (місяць) | тривалість до прогресування (місяць) | виживаємість, %±m% |
| 1 рік | 2 роки | 3 роки |
| 1 (n=92) | 12,3±0,4 | 8,5±0,2 | 43,4±5,1 | 19,6±4,1 | 6,5±2,6 |
| 2 (n=80) | 14,5±0,5\*\*\* | 9,5±0,3 | 65,3±5,3\*\*\* | 23,8±4,8 | 5,0±2,4 |
| 3 (n=81) | 20,6±0,6\* | 14,0±0,6\*\* | 87,6±3,7\* | 51,8±5,6\* | 19,7±4,4\* |
| 4 (n=88) | 15,0±0,4\*\*\* | 12,5±0,4\*\* | 68,2±5,0\*\*\* | 25,0±4,6 | 8,0±2,9 |
| 5 (n=84) | 25,0±0,8\* | 15,5±0,5\*\* | 89,3±3,8\* | 55,9±5,4\* | 20,2±4,4\* |
| 6 (n=58) | 22,2±1,0\* | 14,9±0,7\* | 79,3±5,3\*\*\* | 37,9±6,4\*\*\* | 10,3±4,0\* |
| 7 (n=65) | 23,3±0,6\* | 16,1±0,2\*\* | 80,0±5,0\*\*\* | 40,0±6,1\*\*\* | 10,8±3,8\* |

Примітки:

\* – вірогідність змін відносно показників 1, 2, 4 груп (р < 0,05);

\*\* – вірогідність змін відносно показників 1 та 2 групи (р < 0,05);

\*\*\* – вірогідність змін відносно показників 1 групи (р < 0,05).

Додаткова до традиційного лікування хіміомодифікація дала можливість поліпшити безпосередні результати лікування у вигляді збільшення частості повної регресії первинного осередка (див. табл. 1) та віддалених результатів за показником однорічної виживаємості за рахунок лише ІІb і ІІІa стадії. Подальше спостереження протягом двох і трьох років показало, що переваги 2 групи знівелювалися до рівня традиційного лікування.

При розгляді ефективності лікування в групі хворих, яким прискорене опромінювання проводили без хіміомодифікації, треба зауважити, що в цілому результати були приблизно порівняними з відповідними в групі традиційного лікування з хіміомодифікацією за винятком більш високих безпосередніх результатів і більшої тривалості часу до моменту чергового прогресування. Більший період такого часу, як наслідок кращого локального контролю, визначали і в 3, 5, 6 и 7 групах порівняно з рештою протоколів.

Проведення аналізу даних дозволило встановити, що вплив на безпосередні результати (р<0,05) справили стадія захворювання, метод лікування, а на віддалені результати – стадія захворювання, загальний стан за Карновським. Вищими були результати в хворих, чий загальносоматичний статус після проведеного лікування перевищував 70 балів. Морфологічна структура пухлини в цілому не впливала на результати, хоч за окремими позиціями при плоскоклітинному варіанті пухлини були отримані більш обнадійливі дані. При цьому відзначено, що в групах поєднання прискореного опромінювання з хіміомодифікацією кореляційний зв’язок між морфологічним варіантом аденокарцинома і безпосереднім результатом посилюється.

Тривалі терміни спостереження дозволили провести аналіз причин смертності в досліджуваних групах. Встановлено, що основною причиною загибелі хворих ((80,5 ± 1,7) %) була генералізація процесу. При цьому слід зауважити, що в групах із низьким локальним контролем після лікування (1 і 2 група) частість продовженого росту була вище – (17,4 ± 4,4) % у 1 групі, (15,0 ± 4,0) % – у 2 групі, максимальну кількість випадків реєстрували в терміни 7–10 місяців. У групах, де було отримано задовільний локальний контроль (3, 4, 5, 6, 7 групи) частість тривалого росту визначали вірогідно рідше (4,9 ± 2,4; 6,8 ± 2,7; 5,9 ± 2,6; 6,8 ± 3,3 і (6,2 ± 3,0) % відповідно у 3, 4, 5, 6 і 7 групі) і пізніше, в терміни 12–15 місяців. Водночас частість віддалених метастазів у період 13–16 місяців була більшою в 3, 4, 5, 6 і 7 групах порівняно з 1 і 2 групами (28,4 ± 5,0; 18,2 ± 4,1; 23,8 ± 4,6; 17,2 ± 5,0 і (18,5 ± 4,8) % відповідно в 3, 4, 5, 6 і 7 группах проти 7,6 ± 2,8 і (12,5 ± 3,7) % у 1 і 2 групах, р < 0,05), причому в структурі віддалених метастазів частіше траплялися комбіновані варіанти ураження (16,0 ± 4,1; 13,6 ± 3,7; 13,1 ± 3,7; 13,8 ± 4,5 і (13,8 ± 4,3) % відповідно в 3, 4, 5, 6 і 7 групах проти 3,3 ± 1,9 і (5,0 ± 2,4) % у 1 і 2 групах), а також зростала частість метастатичного ураження головного мозку з (3,3 ± 1,8) % у 1 групі і (3,7 ± 2,1) % – у 2 до (14,8 ± 3,9) % – у 3 групі, (12,5 ± 3,5) % – у 4 групі, (15,5 ± 3,9) % – у 5 групі, (12,0 ± 4,3) % – у 6 групі та (12,3 ± 4,1) % – у 7 групі, р < 0,05. Отже, поліпшення безпосередніх і віддалених результатів у 3, 4, 5, 6 і 7 групах супроводжується збільшенням частості віддалених метастазів у терміни 13–16 місяців (р<0,05), а в їх структурі – зростанням (р<0,05) кількості комбінованих варіантів ураження та випадків ураження головного мозку. Останнє підкреслює необхідність введення в програму комплексного лікування НДРЛ профілактичного опромінювання головного мозку, що відповідає позиціям низки провідних онкоцентрів.

Проведена різними способами модифікація ПТ НДРЛ супроводжувалася різними як за частотою, так і інтенсивністю променевими реакціями загального, гематологічного і місцевого характеру (табл. 4).

*Таблиця 4*

**Частість загальних і гематологічних променевих реакцій 2-3 ступеня в хворих на НДРЛ**

|  |  |
| --- | --- |
| Група,кількість хворих  | Променева реакція |
| загальна | гематологічна |
| нудота, блювання | лейкопенія | нейтропенія | тромбоцитопенія |
| 2 ст. | 3 ст. | 2 ст. | 2 ст. | 3 ст. | 2 ст. |
| %±m% | %±m% | %±m% | %±m% | %±m% | %±m% |
| 1 (n=92) | 10,9±3,2 | – | 12,0±3,4 | 4,3±2,1 | – | 5,4±2,4 |
| 2 (n=80) | 15,0±4,0 | 3,8±2,1 | 26,3±4,9\*\* | 12,5±3,7\*\*\* | 6,3±2,7 | 5,0±2,4 |
| 3 (n=81) | 12,3±3,7 | 14,8±3,9\* | 24,7±4,8\*\* | 13,6±3,8\*\*\* | 18,5±4,3\* | 16,0±4,1\*\*\* |
| 4 (n=88) | 14,8±3,8 | 4,5±2,2 | 10,2±3,2 | 11,4±3,4\*\*\* | 3,4±1,9 | 18,2±4,1\*\*\* |
| 5 (n=84) | 14,3±3,8 | 11,9±3,5\* | 29,8±5\*\* | 11,9±3,5\*\*\* | 14,3±3,8\* | 17,9±4,2\*\*\* |
| 6 (n=58) | 13,8±4,5 | 12,1±4,3\* | 27,6±5,9\*\* | 8,6±3,7\*\*\* | – | 13,8±4,5\*\*\* |
| 7 (n=65) | 15,4±4,5 | 13,8±4,3\* | 23,1±5,2\*\* | 9,2±3,6\*\*\* | – | 46,2±6,2\*\*\*\* |

Примітки:

\* – вірогідність змін відносно показників 2 і 4 групи (р < 0,05);

\*\* – вірогідність змін відносно показників 1 і 4 групи (р < 0,05);

\*\*\* – вірогідність змін відносно показників 1 групи (р < 0,05);

\*\*\*\* – вірогідність змін відносно показників 1 і 2 групи (р < 0,05);

\*\*\*\*\* – вірогідність змін відносно показників з 1 по 6 групу (р < 0,05).

Серед загальних реакцій виділялися слабкість, головний біль, нудота і блювання, порушення сну, дратівливість, загальна частість яких у досліджуваних групах не відрізнялася. Виняток складали випадки нудоти і блювання 3 ст. в групах, де застосовували модифікацію, інтенсивність симптомів загального характеру не перевищувала 1 та 2 ст. Серед гематологічних реакцій найчастіше зустрічалися анемія, лейко- і лімфопенія і, значно рідше, – нейтро- і тромбоцитопенія.

 За відсутність реакцій 3 ст. і вище у групах з модифікацією (2, 3, 4, 5, 6 і 7 група), реакції 2 ст. важкості в структурі як анемії, так і лейкопенії перевищували (р<0,05) аналогічні реакції при традиційному лікуванні, що потребувало частішого призначення додаткової коригувальної терапії в цих групах. Нейтро- та тромбоцитопенія в цих же групах траплялася частіше (р<0,05), а в їх структурі зустрічалися випадки реакцій 3 ст. важкості. Так, у 7 групі при використанні цисплатину найпоширенішим ускладненням була тромбоцитопенія, в основному 2 ст. важкості – у 30 пацієнтів ((46,2 ± 6,2) %) та 3 ст. – у п’яти пацієнтів ((7,7 ± 3,3) %). У 6 групі, де за модифікатор правив етопозид, частість гематологічних реакцій як лейко-, так і тромбоцитопенії була мінімальною і, як правило, не перевищувала 2 ст., а в групах, де як модифікатор використовували таксотер (2, 3, 5 групи), найпоширенішим ускладненням була нейтропенія, причому в 32 пацієнтів ((13,1 ± 2,1) %) – 3 ст. важкості.

Більша частість тромбоцитопенії і нейтропенії, зокрема, й нейтропенії 3 ст. у групах, де проводили хіміомодифікацію цисплатином (7 група) і таксотером (2, 3, 5 групи), стала відображенням фармакологічних і гематологічних властивостей цих препаратів, що посилювалися в міру інтенсифікації режиму опромінювання. Серед інших токсичних реакцій необхідно відзначити мукозит ротоглотки у трьох хворих 2 групи, чотирьох хворих 3 групи та трьох хворих 5 групи з хіміомодифікацією таксотером, а у 7 групі, де використовували цисплатин, у пяти хворих – нефропатію.

Найбільший клінічний інтерес серед місцевих реакцій становили езофагіт і пневмоніт (табл. 5).

Поєднання хіміотерапії і прискореного опромінювання в 3, 5, 6, 7 групах збільшувало кількість випадків реакції слизової стравоходу порівняно з традиційним лікуванням і традиційною терапією з хіміомодифікацією, а в структурі реакції – езофагіт 3 ст. (3 група – (22,2 ± 4,6) %; 5 група – (19,0 ± 4,3) %; 6 група – (19,0 ± 5,1) %; 7 група – (20,0 ± 5,0) %, у групі хворих лікованих за методикою прискореного опромінювання в самостійному вигляді (4 група – (9,1 ± 3,1) %), збільшуючи (р = 0,02) цю вірогідність, ВР = 2,2 (95 % ВІ 1,1-4,5). Незалежно від протоколу лікування, езофагіти 2 ст. зустрічалися частіше, ніж 3 ст., при цьому езофагіти 3 ст., що спричиняли перерви в лікування до 7 діб, у 1 та 2 групах не визначалися. Збільшення кількості випадків реакції слизової стравоходу з тяжким перебігом у 3, 5, 6, 7 групах відповідає даним наукових праць, які розглядають езофагіт як чинник, що згодом обмежуватиме удосконалення схем поєднання прискореного фракціонування й хіміомодифікації (Furuse N. et al., 1999; Komaki R. et. al., 2000).

*Таблиця 5*

**Частість місцевих променевих реакцій 2-3 ступеня**

**у хворих на НДРЛ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група, кількість хворих | Місцева променева реакція | Частість перерв у лікуванні менше 7 діб |
| езофагіт | пневмоніт |
| 2 ст. | 3 ст. | 2 ст. | 3 ст. |
| %±m% | %±m% | %±m% | %±m% | %±m% |
| 1 (n=92) | 43,5±5,2 | – | 58,7±5,1 | 14,1±3,6 | 14,1±3,6 |
| 2 (n=80) | 42,5±5,5 | – | 60,0±5,5 | 27,5±5,0\* | 35,0±5,3\*\* |
| 3 (n=81) | 44,4±5,5 | 22,2±4,6\* | 43,2±5,5 | 48,1±5,6\* | 55,6±5,5\*\*\* |
| 4 (n=88) | 31,8±5,0 | 9,1±3,1 | 56,8±5,3 | 27,3±4,7\*\*\* | 30,7±4,9\*\* |
| 5 (n=84) | 35,7±5,2 | 19,0±4,3\* | 50,0±5,5 | 36,9±5,3\*\* | 38,1±5,3\*\* |
| 6 (n=58) | 39,7±6,4 | 19,0±5,1\* | 51,7±6,6 | 31,0±6,1\*\* | 39,7±6,4\*\* |
| 7 (n=65) | 41,5±6,1 | 20,0±5,0\* | 53,8±6,2 | 30,8±5,7\*\* | 41,5±6,1\*\* |

Примітки:

\* – вірогідність змін відносно показників 4 групи (р < 0,05);

\*\* – вірогідність змін відносно показників 1 групи (р < 0,05);

\*\*\* – вірогідність змін відносно показників 1, 2, 4-7 груп (р < 0,05).

При аналізі променевих ускладнень легеневої тканини встановлено, що їх частість була приблизно однаковою в усіх групах, а в структурі ускладнень вірогідно переважали реакції 2 ст. вираженості. Водночас пневмоніти 3 ст., які були основною причиною перерв у лікуванні частіше траплялися в групах з прискореним режимом опромінювання (в 4 групі – (27,3 ± 4,7) %), зокрема, й з хіміомодифікацією (3 група – (48,1 ± 5,6) % хворих; 5 група – (36,9 ± 5,3)  %; 6 група – (31,0 ± 6,1)  %; 7 група – (30,8 ± 5,7) %), а також у групі традиційного режиму опромінювання з хіміомодифікацією (2 група – (27,5 ± 5,0) % хворих) порівняно з 1 групою ((14,1 ± 3,6 %, р < 0,05). Проведення супровідної терапії з АО-корекцією вірогідно знизило частість променевих пульмонітів 3 ст. у 2 групі – (27,5 ± 5,0) %, у 4 групі – (27,3 ± 4,7) % та у 5 групі – (36,9 ± 5,3) %, відносно аналогічного показника при поєднанні прискореного опромінювання і таксотеру ((48,1 ± 5,6) %).

Аналіз пізніх променевих реакцій легеневої тканини засвідчив, що частість клініко-рентгенологічно виявлених променевих фіброзів у терміни від 6 до 12 місяців у досліджуваних групах була однаковою, але в структурі цього виду пошкоджень променевих фіброзів 2 ст. було більше, ніж у хворих, яким проводили прискорене опромінювання з хіміомодифікацією, відносно як 1 групи традиційного лікування (втричі), так і традиційного лікування з хіміомодифікацією.

Треба зауважити, що проведення активної супровідної терапії з АО-корекцією дозволило знизити частість ПФ (променевий фіброз) 2 ст. в групі прискореного опромінювання (4 група) до рівня такої в 2 групі.

Таким чином, проведення модифікації ПТ НДРЛ на відміну від традиційного лікування супроводжується, як правило, зростанням (р < 0,05) як частості, так і інтенсивності променевих реакцій загального, гематологічного і місцевого характеру, що потребує комплексного підходу до розробки схем супровідної терапії, спрямованої на запобігання та лікування променевих ускладнень з тяжким клінічним перебігом. При реалізації програм з хіміомодифікацією схеми супровідної терапії необхідно складати з урахуванням очікування гематотоксичних реакцій від конкретного хіміопрепарату та можливого їх підсилення в міру інтенсифікації режиму опромінювання.

Основними факторами, що лімітують реалізації методик з прискореним режимом опромінювання, стали променеві реакції 3 ст. важкості: езофагіти, пневмоніти, а при поєднанні з хіміомодифікацією – додатково нудота і блювання, нейтропенія, тромбоцитопенія, нефропатія та мукозит.

Аналіз клінічної переносності кожного з методів, що вивчаються у процесі їх реалізації, за основним визначальним елементом – частістю променевих реакцій 3 ст., а також за показниками частості перерв у лікуванні та динамікою індекса Карновського дозволяє констатувати, що незважаючи на багатоманіття променевих ускладнень і їх клінічний перебіг, пропоновані методи радіохіміомодифікації НДРЛ можна вважати в цілому прийнятними за умови проведення супровідної терапії, яка дозволяє вірогідно знизити частоту променевих реакцій з тяжким клінічним перебігом. Разом з тим, потрібно зауважити, що призначення інтенсивного опромінювання, зокрема з хіміомодифікацією, з метою запобігання тяжким ускладненням, переважно в хворих із загально соматичним статусом не менше 70 балів за шкалою Карновського.

Таким чином, за сукупністю проаналізованих позицій: показники безпосередніх і найближчих результатів лікування, безрецидивного періоду, зокрема й у хворих з морфологічним варіантом пухлини – аденокарцинома, при неоперабельному НДРЛ, перевагу слід віддавати використанню схем прискореного фракціонування з модифікацією таксотером, етопозидом і цисплатином.

Дослідження останніх років довели, що цитостатична дія більшості протипухлинних препаратів і ПТ реалізується через індукцію апоптозу, незалежно від конкретного механізму дії кожного з них (Charles A.G. et al., 2001; Noda S. et al., 2001). Можливо, розвиток резистентності протипухлинної терапії пов’язаний з чинниками, що впливають на апоптоз. Численні праці свідчать про те, що патогенез багатьох хвороб, зокрема й раку, пов’язаний з неспроможністю клітин піддаватися апоптозу (Bruno A.P. et al., 1998; Hersey P., 2003). У зв’язку з цим пошук шляхів спрямованої індукції апоптозу при лікуванні онкологічних хворих, зокрема, при ПТ – актуальне і важливе завдання онкології.

Отримані клінічні дані про переконливі переваги хіміопроменевого лікування хворих на НДРЛ стали підґрунтям для поглибленого вивчення механізмів протипухлинної дії опромінювання й зазначених хіміопрепаратів з метою виявлення можливих шляхів індукції апоптозу, як чинника подолання радіорезистентності НДРЛ.

Для оцінки впливу хіміопроменевої терапії з таксотером на індукцію вторинного месенжера апоптозу – цераміду, було відібрано 26 хворих. Група була однорідною відносно ступеня поширеності пухлинного процесу TNM (IIb – IIIa). Променеве ліування виконували за схемою прискореного опромінювання з радіомодифікацією таксотером. До контрольної групи увійшло 20 осіб з діагнозом НДРЛ (IIIb), у яких ПТ проводили прискореним фракціонуванням без застосування хіміопрепаратів. Встановлено, що опромінювання з таксотером у хворих на НДРЛ основної групи супроводжується змінами вмісту сфінголіпіду в сироватці крові і тканинах пухлини. Так, після ПТ вміст про-апоптичного ЦМ у крові зростає (р < 0,05) на 28 % порівняно з контрольною групою (рис. 1).

Рис. 1. Вплив хіміопроменевої терапії з таксотером на рівень цераміду і сфінголіпіду у сироватці крові хворих на НДРЛ:

\* –вірогідність різниці між контрольною і основною групою, (р<0 ,05).

Водночас рівень сфінгомієліну падав до 50 % від контролю в сироватці крові хворих, яким було проведено ПТ з таксотером. Важливо, що хіміопроменева терапія значно збільшує (р < 0,05) відношення ЦМ/СФМ у сироватці крові хворих основної групи порівняно з контрольною, що вказує на активацію сфінгомієлінази.

Порівняльний аналіз вмісту сфінголіпіду в пухлинах хворих основної і контрольної груп показав, що радіомодифікація таксотером у 5,1 разу підвищує (р < 0,01) генерацію ЦМ і співвідношення ЦМ/СФМ. Водночас рівень сфінгомієліну практично не змінювався. Отримані дані дозволяють припустити, що накопичення ЦМ під впливом таксотеру і радіації не пов’язане з активацією СФМ. Можливо, під дією цього препарату в умовах ПТ у пухлині відбувається активація синтезу ЦМ або гальмування його деградації й наступного перетворення на інший сфінголіпід.

За даними електронно-мікроскопічних досліджень, хіміопроменева терапія з використанням таксотеру в усіх випадках призводить до значного порушення структурно-функціонального стану пухлинних клітин у вигляді пікнозу ядра, вакулізації цитоплазми, наповнення її множинними мікрофіламентами, білковою рідиною та кристалами солей кальцію та призводить до їх необоротного ураження. Отримані результати підтверджують процес апоптичної загибелі пухлин під впливом хіміопроменевої терапії.

Аналіз даних, поданих у таблиці 6, свідчить про те, що рівень ЦМ у сироватці крові зростає (р < 0,05) до завершення курсу хіміопроменевої терапії, як і відношення ЦМ/СФМ, яке суттево зростає (р < 0,01).

*Таблиця 6*

**Вміст цераміду, сфінголіпіду у сироватці крові хворих у динаміці хіміопроменевої терапії з таксотером, етопозидом і цисплатином у режимі прискореного опромінювання, (М±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник,нмоль/мл | Група, кількість хворих |
| таксотер (n=26) | етопозид (n=22) | цисплатин (n=23) |
| До терапії | Після терапії | До терапії | Після терапії | До терапії | Після терапії |
| ЦМ | 56,30±5,40 | 173,60±15,80\* | 57,5±5,9 | 62,3±4,9\* | 52,5±4,7 | 121,5±10,9\* |
| СФМ  | 134,20±17,10 | 61,00±10,00\* | 380,0±34,2 | 393,0±32,8 | 330,0±5,3 | 110,5±11,5\* |
| ЦМ/СФМ | 0,42±0,07 | 2,80±0,53\* | 0,15±0,02 | 0,16±0,02 | 0,16±0,01 | 1,1±0,2\* |

Примітка. \* – вірогідність змін відносно показників до початку терапії, (р<0,05).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що схеми хіміопроменевої терапії з таксотером, застосовані при лікуванні, супроводжуються збільшенням продукції і вмісту індуктора апоптозу – ЦМ як у сироватці крові, так і в тканині пухлини хворих на НДРЛ.

Наступним етапом роботи було порівняння ефектів таксотеру з іншим активатором церамідного шляху апоптозу – етопозидом.

Для оцінки впливу хіміопроменевої терапії з етопозидом на індукцію сфінголіпіду було обстежено 22 хворих на НДРЛ. Променеву терапію виконували за схемою прискореного фракціонування. Опромінювання з етопозидом на відміну від таксотеру, не супроводжується змінами вмісту сфінголіпіду у сироватці крові, тоді як вивчення вмісту ЦМ і СФМ у пухлині при хіміопроменевій терапії з етопозидом виявило збільшення (р<0,05) рівня ЦМ відносно контролю на фоні незмінних показників СФМ.

З отриманих результатів випливає, що радіомодифікація етопозидом супроводжується збільшенням продукції ЦМ у пухлинах хворих на НДРЛ. При цьому ультраструктурні зміни підтверджують активацію апоптозу в новоутворі.

Вивченням обміну СФМ у динаміці лікування було встановлено, що хіміопроменева терапія хворих на НДРЛ практично не змінює вмісту ЦМ і СФМ у сироватці крові наприкінці курсу.

Аналіз результатів хіміопроменевої терапії з цисплатином показав, що вміст про-апоптичного ЦМ у крові та пухлині збільшується (р<0,05), а рівень СФМ знижується (р<0,05) у сироватці крові і пухлині порівняно з контрольною групою. Важливо, що використання терапевтичного впливу збільшує (р<0,05) відношення ЦМ/СФМ у пухлині хворих основної групи порівняно з таким у пацієнтів контрольної.

В усіх хворих, які отримували лікування з цисплатином, в кінці курсу хіміопроменевої терапії спостерігалося збільшення рівня цераміду в сироватці крові на фоні зниження рівня СФМ. З отриманих результатів видно, що цисплатин справляє виражену радіосенсибілізуючу дію.

Таким чином, отримані в роботі дані про різний вплив етопозиду і таксотеру на вміст сфінголіпідів у сироватці крові хворих на НДРЛ у процесі опромінення дали підставу для припущення про різні механізми протипухлинної дії цих препаратів. Для цього було вивчено метаболізм біологічно активних сфінголіпідів у сироватці крові і тканинах пухлини під впливом хіміо- і радіотерапії в умовах експериментального онкогенезу.

Проведеними дослідженнями встановлено, що введення в організм тварин-пухлиноносіїв цисплатину, таксотеру чи етопозиду супроводжується різного ступеня зростанням маси ЦМ у тканинах пухлини (рис. 2).

Найбільш значущі зміни рівня ЦМ відзначено у випадку застосування таксотеру і етопозиду. Водночас при використанні тільки цисплатину збільшення вмісту ЦМ у пухлині відбулося на фоні вірогідного зниження СФМ (див. рис. 1), в результаті чого зростало співвідношення ЦМ/СФМ. Зважаючи на цей факт можна зробити припущення про активацію сфінгомієліназ, деградацію СФМ і утворення з останнього ЦМ за даних умов експерименту. Таксотер і етопозид на відміну від цисплатину не викликали змін вмісту СФМ на фоні вірогідного підвищення рівня ЦМ (див. рис. 1), що дозволяє виключити вплив цих хіміопрепаратів на сфінгомієліновий шлях утворення ЦМ.

Рис. 2. Вплив цисплатину, таксотеру і етопозиду на вміст сфінголіпідів у тканинах аденокарциноми Герена:

\*–вірогідність різниці між контрольною і основною групою, (р<0 ,05).

Таким чином, з’ясовано, що механізми накопичення ЦМ у пухлинах під впливом різних хіміопрепаратів відрізняються. Що стосується змін вмісту ЦМ у сироватці крові досліджуваних тварин під впливом вищезазначених хіміопрепаратів, встановлено, що в сироватці крові щурів-пухлиноносіїв, які отримували цисплатин, він практично не відрізнявся від рівня у контрольній групі (рис. 3), тоді як таксотер і етопозид стимулювали підвищення вмісту ЦМ у понад три рази порівняно з контролем. Механізм цього ефекту поки що залишається нез’ясованим.

Рис. 3. Вплив цисплатину, таксотеру і етопозиду на вміст сфінголіпідів у сироватці крові щурів з аденокарциномою Герена:

\* –вірогідність різниці між контрольною і основною групою, (р <0 ,05).

При вивченні впливу іонізувального випромінення на вміст і обмін біологічно активних сфінголіпідів у сироватці крові і тканинах аденокарциноми Герена щурів показано, що використані дози опромінення не викликають вірогідних (р > 0,05) змін вмісту ЦМ і СФМ у тканинах пухлини (рис. 4).

Рис. 4. Вплив опромінювання на вміст сфінголіпідів: а – у тканинах пухлини; б – сироватці крові щурів з аденокарциномою Герена:

\* –вірогідність різниці між контрольною і основною групою, (р <0 ,05).

Поряд з цим опромінювання щурів-пухлиноносіїв супроводжувалось значним збільшенням (майже в три рази) вмісту ЦМ і співвідношення ЦМ/СФМ у сироватці крові (р<0,05).

На сьогодні автори численних досліджень констатують, що іонізувальна радіація може збільшувати вміст ЦМ у пухлинних клітинах як за рахунок активації сфінгомієліназ, так і шляхом підсилення синтезу ліпіду de novo (Peca L.A. et al., 1997; Nava V. et al., 2000). Результати наших досліджень щодо впливу радіації на пухлину Герена свідчать про відсутність активації синтезу ЦМ у пухлині, що може бути однією з причин радіорезистентності карциноми Герена.

Інша картина спостерігалася при вивченні впливу опромінення на вміст сфінголіпідів у сироватці крові тварин. Рівень цераміду та співвідношення ЦМ/СФМ зростали (р<0,05), що можна пояснити активацією сфінгомієліназ за даних умов.

При вивченні поєднаної дії опромінювання і хіміопрепаратів на вміст у тканинах пухлини і сироватці крові ЦМ і СФМ встановлено, що опромінювання експериментальних тварин на фоні введення їм цисплатину вагомо не впливало на вміст ЦМ і СФМ (р>0,05), як у тканині аденокарциноми, так і в сироватці крові щурів-пухлиноносіїв.

Цисплатин був менш ефективним порівняно з таксотером і етопозидом стосовно впливу на вміст ЦМ і СФМ у пухлинній тканині досліджуваних тварин.

Разом з тим продемонстровано, що опромінювання тварин на фоні введення їм таксотеру істотно (майже вдвічі) збільшувало вміст ЦМ у пухлині і сироватці крові порівняно з таким у інтактних або опромінених.

Зважаючи на те, що таксотер не змінює вмісту СФМ – субстрату сфінгомієлінази в тканині пухлини і сироватці крові опромінених тварин, можна виключити активацію цього ферменту за даних умов експерименту.

Разом з цим, за даних літератури, відомо, що таксотер активує основний фермент синтезу ЦМ de novo – пальмітоїлсеринтрансферазу і таким чином збільшує його вміст у пухлинних клітинах (Perry D. et al., 2000). У зв’язку з цим можна припустити, що таксотер за рахунок активації синтезу цераміду de novo підвищує радіочутливість клітин пухлини Герена. На користь цього припущення свідчать дані досліджень, проведених на клітинах раку легені (Lewis), про суттєве підсилення ефекту γ-радіації шляхом активації апоптозу пухлинних клітин при введенні екзогенного цераміду С2 ЦМ (Park H.W. et al., 2004).

Узагальнення результатів проведених досліджень щодо впливу радіації і хіміопрепаратів на церамідний шлях апоптозу в пухлинних клітинах аденокарциноми Герена дозволяє зробити висновок, що найбільш потужними модуляторами обміну сфінголіпідів виявилися етопозид і таксотер, які приводять до значного накопичення ЦМ у пухлинних клітинах переважно за рахунок активації його синтезу de novo, тоді як цисплатин стимулює накопичення цераміду шляхом активації сфінгомієліназ і деградації СФМ. Таким чином, однією зі складових терапевтичної ефективності використаних протипухлинних препаратів можна вважати їх здатність стимулювати синтез ЦМ у пухлинних клітинах, що відіграє важливу роль в індукції апоптозу і підвищенні радіочутливості пухлини.

Встановлено, що найактивнішими модифікаторами обміну сфінголіпідів у тканинах аденокарциноми Герена є етопозид і таксотер, які збільшують масу про-апоптозного СФМ у пухлинних клітинах переважно за рахунок посилення його синтезу de novo. В той же час цисплатин змінює сфінгомієліновий цикл у клітинах через активацію сфінгомієліназ, що призводить до деградації СФМ і накопичення ЦМ. На моделі радіорезистентної пухлини Герена встановлено, що таксотер є індуктором обміну сфінголіпідів, які збільшують масу цераміду в пухлинних клітинах і, таким чином, підсилюють її чутливість до дії радіотерапії. При цьому підвищення рівня цераміду в сироватці крові тварин-пухлиноносіїв може бути відображенням активації сфінгомієліназ ендотелію судин. Тоді як цисплатин не змінював масу сфінголіпідів у тканині пухлини і сироватці крові опромінених тварин. Отримані дані свідчать про те, що при поєднанні дії хіміо- і радіотерапії чутливість пухлинних клітин збільшується внаслідок накопичування індуктора апотозу – цераміду – як у клітинах пухлини, так і ендотелію капілярів пухлинної тканини. Проведення морфологічного й ультраструктурного аналізу показало, що поєднання опромінювання й хіміотерапії підсилює ушкоджуючий ефект кожного з компонентів окремо, на що вказувало підвищення інтенсивності деструктивних процесів у паренхіматозних пухлинних клітинах, пов’язане з пригніченням синтезу ДНК, фрагментацією клітинних ядер і апоптичною загибеллю клітин та зниженням мітотичної активності. Найбільш виражений протипухлинний ефект визначався при поєднанні опромінювання і таксотеру. Отримані відмітні морфологічні особливості при дії таксотеру, цисплатину та етопозиду спільно з опромінюванням пухлини Герена підтверджують наше припущення про реалізацію протипухлинного ефекту препаратів через різні механізми індукції апоптозу. Узагальнені дані літератури, а також власні експериментальні результати дозволили запропонувати оригінальну схему дії на індукцію церамідзалежного апоптозу пухлинних клітин (рис. 5)

Дані про різні шляхи активації апоптозу при хіміомодифікації таксотером, етопозидом і цисплатином підкреслюють необхідність розробки методик одночасного чи послідовного застосування двох і більше хіміопрепаратів як для посилення апоптозного сигналінгу, так і запобігання розвиткові радіохіміорезистентності пухлинної клітини. Однак лімітуючим фактором при радіохіміомодифікації водночас двома і більше препаратами може бути сумація гематотоксичних ефектів і виникнення реакцій з тяжким клінічним перебігом, що потребує розробки адекватних схем супровідної терапії. Відмітні особливості хіміотерапевтичної дії таксотеру, етопозиду й цисплатину, отримані при клінічних дослідженнях хворих на НДРЛ і підтверджених експериментально, дали підстави для розробки практичних рекомендацій із врахуванням характеристик окремо кожного препарату.

Відсутність додаткових надійних методів моніторингу за ефективністю протипухлинних методів терапії ще раз засвідчує необхідність пошуку нових високоспецифічних чутливих технологій діагностики. Цим вимогам відповідають методи імуноферментного аналізу пухлиноасоційованих маркерів.

Опромінення
+
 Цисплатин

Таксотер

+

Етопозид

Опромінення

+
Таксотер

Сфінгомієліназа

Сфінгомієлін

Церамід

Синтез цераміду

de novo

Церамід

Клітинний пул цераміду

Мітохондрії

Цитохром С

Каспази 9,3

Bax/Bcl-2

Апоптоз

**+**

**+**

**+**

Рис. 5. Вплив протипухлинних препаратів, опромінювання та їх поєднаної дії на метаболізм сфінголіпідів і індукцію апоптозу в пухлинній клітині

Однак, попри велику кількість праць, присвячених дослідженням маркерів при РЛ, залишається чимало спірних питань. Це стосується, насамперед, підбору оптимальної комбінації маркерів, придатної для адекватної оцінки протипухлинного лікування і подальшого моніторингу.

З метою визначення можливостей використання оцінки ефективності лікування у роботі вивчено динаміку рівнів РЕА, НСЕ, бомбезину і субстанції Р у хворих на РЛ у процесі лікування й на етапах подальшого спостереження. З проведених досліджень випливає, що в сироватці крові хворих на НДРЛ концентрація маркерів підвищується порівняно з такою в клінічно здорових осіб і хворих на хронічні неспецифічні захворювання (табл. 7).

*Таблиця 7*

**Рівень маркерів у крові здорових осіб, хворих на НДРЛ і хронічне неспецифічне захворювання легень, (М±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| Маркер,(мг/мл) | Група, кількість обстеженних |
| Здорові особи(n=51) | Хронічний бронхіт (n=120) | Рак легені (n=96) |
| РЕА | 6,4±1,7 (n=51) | 10,3±1,9 (n=120) | 66,7±4,7 (n=96)\* |
| НСЕ | 18,6± 3,6 (n=38) | 22,9±3,0 (n=30) | 47,1±5,5 (n=78)\* |
| Бомбезин | 42,3±3,07 (n=40) | 51,4±2,8 (n=50) | 203,4±6,3 (n=60)\* |
| Субстанція Р | 114,6±4,8 (n=45) | 21,2±3,6 (n=56 ) | 10,4±4,2 (n=70)\* |

Примітка. \* – вірогідність змін відносно показників групи здорових осіб (р<0,05).

При РЛ вірогідно підвищений рівень РЕА, НСЕ, бомбезину та субстанції Р. Величина концентрації маркерів корелює зі стадією пухлинного процесу та залежить від гістологічної структури новоутвору. Діагностична ефективність дослідження кожного показника окремо не перевищує 80,0 %.

При вивченні онкомаркерів у динаміці спеціального лікування відзначено, що позитивна клініко-рентгенологічна картина регресії первинного осередку супроводжується зниженням (р<0,05) рівнів РЕА, бомбезину і НСЕ до першого місяця після завершення лікування більше, як на 30 %, а до третього місяця досягає рівня нормальних значень (рис.6).

Рівень субстанції Р змінюється у протилежному напрямку – від низьких показників до першого місяця зростає на 20 %, а до третього – до рівня норми. При використанні прискореного режиму опромінювання, зокрема, й з хіміомодифікацією, зазначені зміни на два–три тижні випереджають такі при традиційному лікуванні, що ми розцінюємо як позитивний радіобіологічний критерій ефективності проведення спеціального лікування, який свідчить про більш ранню зміну екскреторної, а потім і проліферативної активності пухлинної терапії.

У разі тривалого безрецидивного перебігу не відбувається вірогідної зміни досліджуваних маркерів, за винятком періоду формування ПФ (шість-вісім місяців), коли незначно підвищується рівень РЕА – більшою мірою й НСЕ та бомбезину – меншою на період від початку загострення до затухання запального процесу (в середньому один місяць).

При ранньому виявленні прогресування онкопроцесу визначення зазначених маркерів має високу прогностичну значущість у діагностиці місцевого рецидивування, коли відбувається збільшення рівнів РЕА, НСЕ, бомбезину і зниження субстанції Р на понад 30 % приблизно на один-півтора місяця раніше клініко-інструментального підтвердження.

Рис. 6. Динаміка змін рівнів РЕА, НСЕ, бомбезину та субстанції Р у хворих на НДРЛ при позитивній клініко-рентгенологічній картині та тривалому безрецидивному періоді.

При цьому подальшої вірогідної зміни рівнів зазначених маркерів не відбувається навіть за успішно проведеного за даними клініко-рентгенологічного дослідження лікування за приводу рецидиву, що може бути важливим додатковим критерієм у диференційній діагностиці ПФ і місцевого прогресування.

На жаль, ефективність досліджуваної комбінації маркерів виявилася недостатньою для ранньої діагностики ізольованого метастатичного ураження печінки і кісткової системи. Та попри це, отримані закономірності як виникнення місцевого рецидиву, віддалених метастазів, так і зміни при цьому рівнів досліджуваних маркерів дали можливість розробити оптимальний діагностичний алгоритм поєднання інструментальних і лабораторних методів досліджень і їх періодичність при тривалому моніторингу РЛ після спеціального лікування (рис.7).

А саме: в період від 3 до 12 місяців, коли спостерігається мінімальна кількість випадків місцевих рецидивів, визначення рівнів РЕА, НСЕ, бомбезину та субстанції Р рекомендується проводити щотри місяці, зважаючи на можливість перехідної реакції в період формування ПФ, інструментальне дослідження (рентгенівське, СКТ, УЗД черевної порожнини – один раз на шість місяців, остеосцинтиграфію – за показаннями). У термін від 12 до 16 місяців (період найбільшої кількості випадків метастазування в печінку, кістки, головний мозок) визначення маркерів щошість місяців, рентгенологічні і СКТ-дослідження органів грудної клітини один раз на шість місяців (МРТ головного мозку за показаннями), УЗД щотри місяці (за підозри на метастазування дублюється СКТ), остеосцинтиграфія один раз на шість місяців.

Рис. 7. Динаміка змін рівнів РЕА, НСЕ, бомбезину й субстанції Р у хворих на НДРЛ при позитивній клініко-рентгенологічній картині і місцевому рецидиві в термін 6–12 місяців.

Після 16 місяців визначення рівня маркерів доцільне тільки в разі безрецидивного перебігу, періодичність застосування інструментальних методів така ж сама як і в попередньому варіанті.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове рішення проблеми підвищення ефективності променевої терапії недрібноклітинного раку на основі поєднання прискореного режиму опромінювання і хіміомодифікації. Клінічно й експериментально вивчено механізми індукції апоптозу при різних варіантах ПТ з хіміомодифікацією. Визначено, що найважливішим фактором у подоланні радіорезистентності НДРЛ є потенціююча дія таксотеру, етопозиду й цисплатину, яка реалізується через різні шляхи посилення церамід-залежного апоптозного сигналінгу в клітинах РЛ.

2. Додаткова до променевого лікування хіміомодифікація таксотером дозволила збільшити (р<0,05) частоту регресії первинного вогнища з (14,1 ± 3,6) % (1 група) до (27,5 ± 5,0) % (2 группа), середню тривалість життя з 12,3 ± 0,4 до (14,5 ± 0,5) місяців, однорічну виживаємість з 43,4 ± 5,1 до (65,3 ± 5,3) %.

3. Прискорення опромінювання без хіміомодифікації при лікуванні НДРЛ привело до підвищення (р<0,05) об’єктивного ефекту ((71,6 ± 4,8) %), подовження часу до початку чергового прогресування ((12,5 ± 0,4) місяців) відносно результатів при традиційному лікування ((44,5 ± 5,2) %; (8,5 ± 0,2) місяців відповідно) і традиційному опромінюванні з хіміомодифікацією таксотером ((51,2 ± 5,6) %, (9,5 ± 0,3) місяців відповідно), а також збільшення (р<0,05) тривалості життя ((15,0 ± 0,4) місяців) та однорічної виживаємості ((68,2 ± 5,0) %) відносно тільки результатів традиційного лікування ((12,3 ± 0,4) місяців).

4. Методика поєднання прискореного режиму опромінювання з хіміомодифікацією таксотером (3, 5 групи), етопозидом (6 група) і цисплатином (7 група) при лікуванні хворих на НДРЛ дала можливість отримати найбільш виражений (р<0,05) об’єктивний ефект (80,2 ± 4,4; 82,1 ± 4,2; 77,6 ± 5,5; і (78,5 ± 5,1) % відповідно), а також вищі (р<0,05) найближчі і віддалені результати: тривалість життя (20,6 ± 0,6; 25,0 ± 0,8; 22,2 ± 1,0; (23,3 ± 0,6) місяців відповідно), тривалість безрецидивного періоду (14,0 ± 0,6; 15,5 ± 0,5; 14,9 ± 0,7; (16,1 ± 0,2) місяців відповідно) одно- і дворічну виживаємість відносно аналогічних показників при традиційному лікуванні з хіміомодифікацією та прикореному опромінюванні в самостійному вигляді.

5. Поєднання прискореного опромінювання з таксотером, етопозидом і цисплатином дало можливість збільшити (р<0,001) частість позитивного ефекту в хворих із морфологічним варіантом пухлини аденокарцинома порівняно з традиційним лікуванням і традиційним опромінюванням (зниження ВР склало 2,5 95 % ВІ 1,8-3,6) з хіміомодифікацією й прискореним опромінюванням в самостійному вигляді (р<0,05).

6. Незалежно від протоколу лікування вищі безпосередні і віддалені результати отримано при IIb і ІІІа стадії НДРЛ порівняно з ІІІb стадією. В той же час поєднання прискореного опромінювання і хіміомодифікації таксотером у 3 і 5 групах дозволило підвищити (р<0,05) віддалені результати у пацієнтів з прогностично несприятливою IIIb стадією. Тільки в цих групах частина хворих із IIIb стадією пережили трьохрічний термін спостереження ((11,1 ± 6,0) % – у 3 групі і (10,0 ± 5,5) % – у 5 групі).

7. Проведення хіміомодифікації променевої терапії НДРЛ на відміну від традиційного лікування супроводжується збільшенням як частості, так і інтенсивності променевих реакцій загального, гематологічного і місцевого характеру. Основними лімітуючими чинниками при реалізації методик з прискореним режимом опромінювання є променеві реакції 3 ст. важкості: нудота, блювання, езофагіти, пневмоніти, а при поєднанні з хіміомодифікацією – додатково нейтропенія (максимальна частота – при хіміомодифікації цисплатином) і мукозити (найбільша частота тільки при хіміомодифікацій таксотером), як відображення фармакологічних особливостей конкретного хіміопрепарату. Проведення активної супровідної терапії з АО-корекцією вірогідно знизило частість променевих пульмонітів 3 ст. у 2 групі ((27,5 ± 5,0) %), 4 групі ((27,3 ± 4,7) %), 5 групі ((36,9 ± 5,3) %) відносно аналогічного показника при поєднанні прискореного опромінювання і таксотера ((48,1 ± 5,6) %).

8. Радіомодифікація хіміопрепаратами (таксотер, етопозид, цисплатин) має виражену радіосенсибілізувальну дію і сприяє індукції церамідного шляху апоптозу в пухлині хворих на НДРЛ.

9. На підставі клінічних даних і експериментальних випробовувань різни ефекти таксотеру, цисплатину та етопозиду свідчать про різні механізми дії радіомодифікації на індукцію церамідного шляху апоптозу, а саме при дії таксотеру й етопозиду накопичення ЦМ відбувається в результаті синтезу de novo, а при дії цисплатину – шляхом гідролізу СФМ.

10. Комплекс онкомаркерів РЕА, НСЕ, бомбезину і субстанції Р підвищує інформативність кожного тесту окремо й визначення їх рівня може бути рекомендовано як додаткове лабораторне дослідження для оцінки ефективності променевої та хіміопроменевої терапії РЛ і подальшого моніторингу з метою раннього запобігання рецидивування.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

**Хворим на недрібноклітинний рак легені залежно від стадії і загальносоматичного стану, які визначені за даними клінічного, морфологічного, рентгенологічного, СКТ, ендоскопічного дослідження, проводять один з варіантів хіміопроменевого лікування по наступних схемах:**

1. **Опромінення в режимі прискореного фракціонування дози по 1,8 Гр двічі на день з інтервалом 6 годин між фракціями до сумарної осередкової дози (СОД) 60-70 Гр з щотижневим введенням етопозиду по 100 мг (сумарно 300-400 мг).**
2. **Опромінення в режимі прискореного фракціонування дози (аналогічно попередньому варіанту), але з модифікацією цисплатином, що вводиться по 50 мг щотижня (сумарно 150 мг).**
3. **Опромінення за методикою прискореного фракціонування з модифікацією таксотером, що вводиться по 40 мг щотижня до сумарної дози 120 мг.**

**У випадку, якщо у хворих встановлена ІІb і ІІІa стадія онкологічного процесу при відносно задовільному загальному стані (стан по Карновському вище 70 балів) застосовується найбільш інтенсивний варіант хіміопроменевого лікування з модифікацією таксотером. При ІІІa стадії із загальносоматичним статусом менше 70 балів, де висока вірогідність розвитку променевих реакцій з важкою течією, хворим проводять більш щадний режим – прискорений режим з модификацією цисплатином, а в разі погіршення стану переходять на варіант модифікації етопозидом, що супроводжується найменшою кількістю гематотоксичних реакцій. При наявності у хворих ІІІb стадії з хорошим загальносоматичним статусом (Карновський більше 70 балів) проводять хіміопроменеве лікування з використанням таксотера, а в разі погіршення стану переходять на більш щадний режим (цисплатин або етопозид). У варіанті ІІІb стадії з незадовільним загальносоматичним статусом у будь-якому випадку хіміопроменеве лікування проводять з етопозидом, а при погіршенні стану переходять на традиційне лікування.**

Вживання такого диференційованого підходу дозволяє більш ніж у 80 % випадків виконати запланований об’єм хіміпроменевого лікування, як найбільш ефективній технології ПТ, і добитися кращих результатів щодо традиційного лікування: по безпосередніх – на 20–30 %, по віддалених – на 15–20 %.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Можливості антиоксидантної корекції порушень перекисного окислення ліпідів у хворих на рак легень під час проведення променевої терапії [Текст] / В.П. Старенький, Л.П. Абрамова, Г.І. Ткаченко, Л.І. Сімонова, М.П. Дикий, Є.П. Медведєва, Н.А. Шляхов // Український радіологічний журнал. – 1999. – Т. 7, № 1. – С. 85-86. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
2. Радіосенсибілізуюча дія таксолу на карциному Герена in vivo [Текст]/ В.А. Барабой, В.А. Зінченко, І.О. Коленова, В.П. Старенький // Український радіологічний журнал. – 1999. – Т. 7, № 4. – С. 396-398. (Дисертантом вивчено вплив таксолу на карциному Герена in vivo, планування проведення дослідження, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
3. Сухіна, О.М. Безпосередні результати використання субтерапевтичних доз таксотеру при променевій терапії недрібноклітинного раку легень [Текст] / О.М. Сухіна, В.П. Старенький // Український радіологічний журнал. – 2000. – Т. 8, № 4. – С. 440-441. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
4. Старенький, В.П. Променеві реакції та ускладнення при опромінюванні недрібноклітинного раку легені в режимі прискореного фракціонування [Текст] / В.П. Старенький, В.А. Мороз, Л.Я. Васильєв // Український радіологічний журнал. – 2002. – Т. 11, №3. – С.297-299. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
5. Гормональний гомеостаз і експресія деяких маркерів у хворих на рак легені в процесі променевого лікування [Текст] / В.П. Старенький, М.А. Ішханова, Л.В.Забобоніна, І.Б. Шустов // Український радіологічний журнал. – 2003. – Т. 11, №2. – С. 222-224. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, вивченння гормонального гомеостазу і експресії деяких маркерів у хворих на рак легені в процесі променевого лікування).
6. Прооксидантно-антиоксидантный баланс крыс при карциноме Герена и лучевой терапии с субтерапевтическими дозами доцетаксела [Текст] / В.П. Старенький, Ю.В. Никитченко, В.Н. Дзюба, Я.Э. Викман // Експерим. і клініч. медицина. – 2003. – №2. – С.90-94. (Дисертантом проведено відбір та аналіз даних).
7. Оцінка експресії пухлинних маркерів для моніторингу ефективності променевої терапії онкологічних захворювань [Текст] / В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, М.А. Ішханова, Т.С. Бакай, А.В. Гребенік // Український радіологічний журнал. – 2004. – Т. 12, №1. – С. 31-35. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
8. Хемомодифікація радіотерапії недрібноклітинного раку легені [Текст] / В.П. Старенький, О.М. Тарасова, О.М.Сухіна, Н.А. Мітряєва // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 157-161. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, розробка способу радіохемомодифікації недрібноклітинного раку легені).
9. Мясоедов, В.В. Синдром пероксидации у больных раком легкого при проведении лучевой терапии [Текст] / В.В. Мясоедов, В.П. Старенький, М.К. Адейшвили-Сыромятникова // Експерим. і клініч. медицина. – 2005. – №2. – С.117-119. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих даних.)
10. Можливості хемопроменевого недрібноклітинного раку легені [Текст] / О.М. Тарасова, В.П. Старенький, Р.М. Спузяк, Г.С. Єфимова // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 190-194. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
11. Мясоедов, В.В. Динамика процессов липопероксидации и активность антиоксидантних ферментов у онкологических больных в ходе проведения лучевой терапии [Текст] / В.В. Мясоедов, В.П. Старенький, М.К. Адейшвили-Сыромятникова // Проблеми медичної науки та освіти. – 2005. – № 2. – С.15-17. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
12. Вплив променевої терапії на стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в онкологічних хворих [Текст] / В.П. Старенький, Л.П. Абрамова, Л.І. Сімонова, С.М. Пушкар // Українсь-кий радіологічний журнал. – 2005. – Т. 13, № 3. – С. 398-401. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
13. Особливості променевої терапії периферичного раку легені при прискореному режимі фракціонування [Текст] / В.П. Старенький, О.М. Сухіна, І.Б. Шустов, Л.В. Забобоніна // Український радіологічний журнал. – 2005. – Т. 13, № 3. – С. 1-3. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
14. Порівняльна оцінка хеморадіомодифікації вепезидом, цисплатином і таксотером при лікуванні недрібноклітинного раку легені [Текст] / В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, О.М. Сухіна, О.М. Тарасова, Т.С. Бакай, І.Б. Шустов, Л.В. Забобоніна // Український радіологічний журнал. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 193-196. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
15. Вплив іонізувального випромінення та етопозиду на церамідний шлях активації апоптозу в пухлині Герена [Текст] / Н.А. Мітряєва, Н.О. Ба-бенко, Т.С. Бакай, В.П. Старенький, Н.Є. Узленкова, С.М. Пушкар // Український радіологічний журнал. – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 339-343. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
16. Старенький, В.П. Взаимоотношение “опухоль и иммунная система” у больных немелкоклеточным раком легкого lll стадии в процессе лучевого и химиолучевого лечения [Текст] / В.П. Старенький // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – №3. – С.133-138. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті.)
17. Старенький, В.П. Иммунологический гомеостаз у больных немелкоклеточным раком легкого ІІІ стадии при лучевом и химиолучевой лечении [Текст] / В.П. Старенький // Експерим. і клініч. медицина. – 2007. – № 3. – С. 140-143. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
18. Старенький, В.П. Клінічна оцінка способів хіміомодифікації при променевому лікуванні недрібноклітинного раку легені [Текст] / В.П. Старенький // Експерим. і клініч. медицина. – 2007. – №4. – С. 133-136. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
19. Прооксидантно-антиоксидантный баланс и содержание микро-элементов в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком легкого в ходе проведения лучевой терапии [Текст] / В.П. Старенький, Л.П. Абрамова, М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.Г. Диголь, В.В. Мясоедов // Експерим. і клініч. медицина. – 2008. – №1. – С. 39-42. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
20. Пат. 39613А UA, МПК А61N5/00 Спосіб лікування раку легень [Текст] / В.П. Старенький (UA): заявник і патентовласник Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України (UA). – № 2000116276; заявл. 07.11.00; опубл. 15.06.01, Бюл. № 5 . – 3 с.
21. Пат. 66210А UA, МПК А61N5/10, G01N33/48 Спосіб диференціальної діагностики променевих ушкоджень легені та рецидивів у хворих на рак легені після комплексного променевого лікування [Текст] / В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, М.А. Ішханова (UA): заявник і патентовласник Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України (UA). – № 2003087705; заявл. 14.08.03; опубл. 15.04.04, Бюл. № 4. – 3 с. (Дисертантом здійснена розробка способу диференціальної діагностики променевих ушкоджень легені та рецидивів у хворих на рак легені після комплексного променевого лікування, планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
22. Пат. 5748 UA, МПК А61N5/10 Спосіб моніторингу ефективності радіохемотерапії раку легені [Текст] / В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, М.А. Ішханова, В.М. Горбенко, В.І. Гончаров (UA): заявник і патентовласник Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України (UA). – № 20040806770; заявл. 12.08.04; опубл. 15.03.05, Бюл. № 3.– 3 с. (Дисертантом здійснена розробка способу моніторингу ефективності радіохемотерапії раку легені, планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
23. Пат. 15517 UA, МПК А61N5/10 Спосіб моніторингу ефективності радіохемотерапії раку легені [Текст] / В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва (UA): заявник і патентовласник Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України (UA). – № u 200510994; заявл. 21.11.05; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7. – 4 с. (Дисертантом здійснена розробка способу моніторингу ефективності радіохемотерапії раку легені, планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
24. Пат. 21270 UA, МПК А61N5/10 Спосіб моніторингу ефективності радіохіміотерапії раку легень [Текст] / Н.А. Мітряєва, Т.С. Бакай, В.П. Старенький, (UA): заявник і патентовласник Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України (UA). – № u 200608429; заявл. 27.07.06; опубл. 15.03.07, Бюл. № 3. – 2 с. (Дисертантом здійснена розробка способу моніторингу ефективності радіохіміотерапії раку легень, планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
25. Пат. 31775 UA, МПК А61N5/10 Спосіб комплексного лікування недрібноклітинного раку легені [Текст] / В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, О.М .Тарасова, Т.С. Бакай, (UA): заявник і патентовласник Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України (UA). – № u 2007 12765; заявл. 19.11.07; опубл. 25.04.08, Бюл. № 8. – 4 с. (Дисертантом здійснена розробка способу моніторингу ефективності радіохіміотерапії раку легень, планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
26. Влияние субтерапевтических доз доцетаксела (таксотера) на эффективность радиотерапии и прооксидантно-антиоксидантный баланс у крыс с карциномой Герена [Текст] / В.П. Старенький, Л.Я. Васильєв, Ю.В. Никитченко, Н.Е. Узленкова, В.Н. Дзюба, Е.П. Медведєва, Н.П. Ди-кий // Радиационная биология. Радиоэкология. – М, 2003. – Т.43, №4. – С.443-449. (Дисертантом здійснено планування дослідження, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
27. Starenkiy, V.P. Changes in diene conjugates and malondialdehgide content in blood of III stage pulmonary carcinoma patients undergoing radioterapy from linear accelerator and gamma-therapy unit [Text] / V.P. Starenkiy, Y.V. Nikitchenko // J. Medical Scool Kharkov State University. – 1999. – Vol. 5, № 1. – Р. 55-57. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, відбір хворих досліджуваних груп, аналіз кліничного матеріалу).
28. Starenkiy, V.P. Rheabilitation results of patients with accident radiation injuries [Text] / V.P. Starenkiy, V.А. Моroz // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2000. – Вип. 494. – С.45-49. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, відбір хворих досліджуваних груп, аналіз кліничного матеріалу.)
29. Променеві ускладненя при опромінюванні прискореним фракціонуванням з приводу раку легень в умовах комплексної антиоксидантної терапії [Текст] / В.А. Мороз, О.М. Сухіна, Л.Я. Васильєв, В.П. Старенький, В.І. Гончаров // Збірник наук. праць КМАПО ім. П.Л. Щу-пика: тези доп., Чернігів, 13-15червня 2002 р., – Чернігів, 2002. – С.208-215. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, аналіз променевих ускладнень при опромінюванні прискореним фракціонуванням з приводу раку легень).
30. Старенький, В.П. Применение различных режимов фракционирования дозы облучения и прогнозирование лучевых реакций в практической онкорадиологии на основе различных математических моделей [Текст] / В.П. Старенький, А.В. Свинаренко, Л.Я. Васильєв // Збірник наук. праць КМАПО ім. П.Л. Щупика: тези доп., Чернігів, 13-15червня 2002 р., – Чернігів, 2002.– С.191-199. (Дисертантом здійснено відбір літератури, аналіз даних літератури, обгрунтування застосування різних режимів фракціонування дози опромінювання).
31. Starenkiy, V.P. Clerance of Antipyrine in Saliva of Lung Cancer Patients Under Irradiation Therapy [Text] / V.P. Starenkiy, Andriy Sukhodub // Biophisics and Drug Metabolism: 13-th inern. Conf. on Cytochromes P450 Biochemistry, Prague Czech Republic, 29June-3Jule, 2003. - Prague Czech Republic, 2003. – P.313-318. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
32. Оценка степени лучевых реакций легочной ткани при облучении рака легкого с ускоренным фракционированием [Текст] / В.П. Старенький, В.А. Мороз, Л.Я. Васильєв, В.В. Бойко // матеріали 3 съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая 2004 г. – Минск, 2004. – С. 350-351. (Дисертантом здійснено планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
33. Модифікація променевої терапії метастазів головного мозку при недрібноклітинному раку легені [Текст] / В.П. Старенький, О.М. Сухіна, О.М. Тарасова, Л.В. Забобоніна // Матеріали наук.-практ. конференції УТТРО, Одеса, жовтень 2006 р. – Одеса, 2006. – С. 351-354. (Дисертантом здійснено розробка способів модифікації променевого лікування метастазів головного мозку при недрібноклітинному раку легені, планування проведення дослідження, курація хворих, статистична обробка матеріалу).
34. Starenkiy, V. Brain metastases from lung carcinima treatment [Text] / V. Starenkiy // Perspective in Central Nervous System Malignancies lV, Berlin, Germany, 28-29 March 2008. – Berlin, Germany, 2008. – P. 0024.
35. Хеморадіомодифікація неоперабельного раку легені [Текст] : метод. рекомендаціїї / М-во охорони здоров’я України, Академія мед. наук ; [авт. М.І. Пилипенко, В.П. Старенький]. – Х., 2005. – 20 с. (Дисертантом здійснено відбір та аналіз даних).
36. Радіомодифікація недрібноклітинного раку легені таксотером, етопозидом і цисплатином [Текст] : метод. рекомендаціїї / М-во охорони здоров’я України, Академія мед. наук ; [авт. В.П. Старенький]. – Х., 2008. – 20 с. (Дисертантом здійснено відбір та аналіз даних).
37. Сучасний спосіб моніторингу та корекції порушень імунної системи з урахування змін добових ритмів у онкологічних хворих при проведенні променевої терапії [Текст] : інформ. лист / О.М. Сухіна, Н.Е. Прохач, П.П. Сорочан, В.П. Старенький ; ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України», Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2006.
38. Хеморадіомодифікація недрібноклітинного раку легені вепезидом, циспластином, таксотером [Текст] : інформ. лист / В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, В.І. Старикова, О.М. Тарасова, Т.С. Бакай ; ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України», Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2007.

### АНОТАЦІЯ

**Старенький В.П.** **МОДИФІКАЦІЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ
НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ**. – Рукопис*.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика, променева терапія. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Харків, 2008.

Дисертація присвячена актуальній науковій задачі – підвищенню ефективності променевої терапії недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).

Робота грунтується на клініко-рентгенологічних СКТ й ендоскопічних обстеженнях 548 хворих, які отримали різні варіанти променевої і хіміопроменевої терапії з таксотером, етопозидом та цисплатином.

Високі результати лікування НДРЛ відзначали при поєднанні прискореного режиму опромінювання з хіміомодифікацією, коли позитивний ефект досягав 77,6–82,1 % і був вищим при всіх стадіях порівняно з аналогічними показниками при традиційному лікуванні, зокрема й з хіміомодифікацією.

Віддалені результати в цих же групах за всіма показниками перевищували відповідні параметри, отримані при традиційному лікуванні і прискореному опромінюванні без хіміомодифікації (тривалість життя,
одно-, двух-, трьохрічна виживаємість).

Лімітуючим чинником при реалізації методик з прискореним режимом опромінювання стали променеві реакції 3 ступеня важкості: езофагіти, пневмоніти, а при поєднанні з хіміомодифікацією – додатково нудота й блювання, нейтропенія, тромбоцитопенія, нефропатія та мукозит.

Вивченням обміну основного компонента апоптозного сигналінгу метаболіту сфінголіпідів – цераміду встановлено, що радіохіміомодифікація супроводжується значним підсиленням продукції та збільшенням вмісту ЦМ як у сироватці крові хворих, так і в тканинах пухлини, яке, за даними ультраструктурного аналізу, корелювало з посиленням апоптозу у пухлинних клітинах.

За прогресування онкопроцесу спостерігається збільшення рівнів РЕА, НСЕ, бомбезину і зниження – субстанції Р більше, як на 30 %, на 1–1,5 місяця раніше клініко-інструментального підтвердження.

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легені, прискорений режим опромінювання, хіміомодифікація, безпосередні та віддалені результати, церамід, сфінгомієлін, апоптоз, онкомаркерний моніторинг.

### АННОТАЦИЯ

**Старенький В.П. МОДИФИКАЦИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО.** – Рукопись*.*

Дисертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Харковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины. Харьков, 2008.

Диссертация посвящена актуальной научной задаче – повышению эффективности лучевой терапии (НМРЛ).

Работа основана на клинико-инструментальных, рентгенологических, СКТ и эндоскопических обследований 548 больных, которые получали различные варианты лучевой и химиолучевой терапии с таксотером, этопозидом и цисплатином.

Высокие результаты лечения НМРЛ отмечались при сочетании ускоренного режима облучения с химиомодификацией, где позитивный эффект достигал 77,6–82,1 % и был выше при всех стадиях по сравнению с аналогичными показателями при традиционном режиме лечения, в том числе и с химиомодификацией.

В этих же группах отдаленные результаты по всем показателям превосходили соответствующие параметры при традиционном лечении и ускоренном облучении без химиомодификации (продолжительность жизни, одно-, двух-, трехлетняя выживаемость). Применение химиомодификации позволило в два раза увеличить частоту позитивного эффекта у больных с морфологическим вариантом опухоли аденокарцинома по сравнению с традиционным лечением.

Сочетание ускоренного облучения с таксотером улучшило отдаленные результаты у больных с прогностически неблагоприятной lllb стадией. При анализе клинических данных установлено, что существенное влияние на непосредственные результаты оказали стадия заболевания, метод лечения, а на отдаленные результаты – стадия заболевания, общее состояние по Карновскому. Более высокие результаты отмечались у больных, чей общесоматический статус после проведенного лечения был выше 70 баллов.

Лимитирующими факторами при реализации методик с ускоренным режимом облучения явились лучевые реакции 3 степени тяжести: эзофагиты, пневмониты, а при сочетании с химиомодификацией – дополнительно тошнота и рвота, нейтропения, тромбоцитопения, нефропатия и мукозит. Проведение сопроводительной терапии с АО-коррекцией позволило снизить интенсивность отдельных лучевых реакций до приемлимого уровня.

Улучшение непосредственных и отдаленных результатов в группе с радиохимиомодификацией сопровождается увеличением частоты отдаленных метастазов в более поздние сроки (13-16 месяцев) по сравнению с традиционным лечением, а в их структуре – увеличением количества комбинированных вариантов поражения и случаев поражения головного мозга. Последнее подчеркивает необходимость включения в программу комплексного лечения НМРЛ профилактического облучения головного мозга, что соответствует позиции ряда ведущих онкоцентров.

Изучением обмена основного компонента апоптозного сигналинга метаболита сфинголипидов – церамида установлено, что радиохимиомодификация сопровождается значительным усилением продукции и увеличением содержания ЦМ, как в сыворотке крови больных, так и в тканях опухоли, которое коррелировало по данным ультраструктурного анализа с усилением апоптоза в опухолевых клетках. В условиях экспериментального онкогенеза установлено, что наиболее активными модификаторами сфинголипидов в тканях аденокарциномы Герена являются этопозид и таксотер, увеличивающих массу про-апоптозного сфинголипида в опухолевых тканях за счет усиления его синтеза de novo. Цисплатин изменяет сфингомиелиновый цикл в клетках через активацию сфингомиелиназ, что приводит к деградации СФМ и накоплению ЦМ. Различные пути активации апоптоза при химиомодификации таксотером, этопозидом и цисплатином служит основанием для разработки методик одновременного либо последовательного применения двух и более химиопрепаратов для усиления индукции апоптозного сигналинга и предупреждения развития радиохимиорезистентности опухоли.

Исследования показали, что у больных НМРЛ повышается уровень онкомаркеров РЭА, НСЕ, бомбезина и снижается уровень субстанции Р. Величина концентрации маркеров коррелирует со стадией опухолевого процесса. Положительная клинико-рентгенологическая картина регрессии первичного очага сопровождается снижением уровня РЭА, НСЕ, бомбезина и увеличением уровня субстанции Р. При длительном безрецидивном периоде достоверного изменения указанных маркеров не происходит. При прогрессировании онкопроцесса наблюдается увеличение уровня РЭА, НСЕ, бомбезина и снижение субстанции Р более чем на 30 % на 1–1,5 месяца раньше клинико-инструментального подтверждения.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого,ускоренный режим облучения, химиомодификация, непосредственные и отдаленные результаты, церамид, сфингомиелин, апоптоз, онкомаркерный мониторинг.

**ABSTRACT**

**V. Starenkiy, Modification of Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer.** – Manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Medicine in speciality 14.01.23 - radiation diagnostics, radiation therapy. Kharkiv medical academy for postgraduate education, Ministry of Health of Ukraine. Kharkiv, 2008.

This dissertation deals with a topical problem of medical science – increase of efficiency of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) radiation therapy.

The paper is based on clinicoinstrumental, X-ray, spiral computer tomography, and endoscopic findings for 548 patients, who received treatment with various variants of radiation and chemoradiation therapy with Taxotere, Etoposide and Cisplatin.

High results of NSCLC therapy have been reported for combining the accelerated irradiation mode with chemomodification, with positive effect having reached 77,6-82,1 % and being higher at all stages as compared to similar indices for conventional therapy, including that with chemomodification.

In the same groups, late results in all indices excelled the respective parameters for conventional therapy and accelerated irradiation without chemomodification (life time, 1-, 2-, 3-year survivability).

The limiting factors at implementation of methods with accelerated irradiation mode have been radioreactions of the 3rd degree of severity: esophagitis, pneumonitis, and in combination with chemomodification – additionally, nausea and vomiting, neutropenia, thrombocytopenia, nephropathy, and mucositis.

Studies of metabolism of the main component of apoptosis signaling of sphingolipid metabolite – ceramide – have found out that radiochemomodification is accompanied with significant production intensification and increase of ceramide content, both in the patients’ blood serum and in tumor tissues, which, according to ultrasonic findings, was correlated with apoptosis intensification in tumor cells. A positive clinicoroentgenologic presentation of a primary site regression is accompanied with decrease of CEA, NSE, bombesin level and increase of R-substance level. With the advance of oncologic process, increase of CEA, NSE bombesin level and decrease of P-substance level by more than 30% is observed 1-1,5 months in advance of clinicoinstrumental confirmation.

**Key words:** non-small cell lung carcinoma, accelerated irradiation mode, chemomodification, short-term and late results, ceramide, sphingomyelin, apoptosis, oncomarker monitoring.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АО-коррекция  | – антиоксидантна корекція |
| НДРЛ | **–** недрібноклітинний рак легені |
| НСЕ | – нейроноспецифічна енолаза |
| ПТ | **–** променева терапія |
| РЕА | – раково-ембріональний антиген |
| РЛ | **–** рак легені |
| РОД | – разова очагова доза |
| СОД | – сумарна очагова доза |
| ст. | – ступень  |
| СФМ | – сфінгомієлін |
| ЦМ | – церамід |
| ВР | **–** відносний ризик |
| ЗАР | **–** зниження абсолютного ризику |
| 95% ВІ | – 95% вірогідний інтервал |

**Підписано до друку 05.09.2008 р. Формат 60х90**

**Папір офсетний. Умов. друк. арк. 1,8. Обл.-вид. арк. 0,9. Тираж 100 прим.**

**Редакційно-видавничий відділ ДУ «ІМР АМН України»**

**61024, м. Харків, вул. Пушкінська 82**

***Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке:*** [***http://www.mydisser.com/search.html***](http://www.mydisser.com/search.html)