

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОМЕТАСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

Т.М. Литвинова, И.А. Косенко, Ю.П. Истомин, Л.А. Фурманчук

*ГУ «НИИ онкологии и медрadiологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск*

Неуклонный рост заболеваемости и смертности в течение последних 20 лет делает рак тела матки (РТМ) актуальной медико-социальной проблемой XXI века не только в развитых, но и в отдельных развивающихся странах мира. Так, в структуре онкологической заболеваемости женского населения Республики Беларусь РТМ в 2005 г., по данным Белорусского канцер-регистра, занял 3-е ранговое место после рака кожи и молочной железы и 1-е - среди злокачественных новообразований женских половых органов [4, 7, 8]. По показателям смертности карциноме эндометрия принадлежит 8-е место среди всех онкологических заболеваний, среди гинекологических-3-е [5].

С целью уменьшения показателя смертности в мире постоянно совершенствуют существующие методы лечения РТМ: оперативный, лучевой, включающий дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), пред- и послеоперационную контактную лучевую терапию (КЛТ), а также химио- и гормонотерапию. В результате 5-летней выживаемость при I стадии достигла 72,8-88,8 %, при II - 50,9-78,0 %, при III - 31,7-70,4%, при IV-6,0-33,3 % [7, 8]. Поиск новых адъювантных методов терапии больных РТМ привел к изучению возможности применения для лечения карциномы эндометрия внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), где используется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) длиной волны 0,67 мкм, мощностью дозы 1,5-2,0 мВт, противоопухолевое и противометастатическое действия которого до настоящего времени не изучено [1-3,6].

Цель работы - оценить в эксперименте влияние лазерной гемотерапии НИЛИ длиной волны 0,67 мкм, мощностью дозы 1,5-2,0 мВт, на процессы прогрессии и метастазирование опухоли и на эффективность однократного сеанса высокодозной КЛТ, разработать новый метод комбинированного лечения больных РТМ дополненный ВЛОК и оценить полученные результаты.

В эксперимент было включено 40 беспородных крыс массой 140-150 г разведения вивария ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова для изучения профессии саркомы-45 и 56 мышей линии С-57ВL массой 15-20 г разведения питомника «Рапполово» для оценки метастазирования карциномы легких РЛ 67. Все животные во время исследования находились в состоянии нейролептанальгезии.

Для оценки влияния ВЛОК, сеанса высокодозной КЛТ и их совместного действия на рост экспериментальных опухолей все крысы были разделены на 4 группы по 10 животных в каждой. Первая группа служила контролем, во 2-й - крысы получили пять процедур ВЛОК, в 3-й - сеанс высокодозной КЛТ, в 4-й - ВЛОК и облучение. Брахиотерапию проводили на аппарате «microSelectron-HDR» одноразовой дозой 13,5 Гр для чего использовали специально созданные аппликаторы. Мышей во время облучения радионуклидом <sup>192</sup>Ir помещали в пластмассовый цилиндр. Доза на опухоль была уменьшена и составляла 10 Гр. Процедуры ВЛОК животным проводили на аппарате «ЛЮЗАР-МП» (Беларусь) по 1 ежедневно в течение 5 дней, по 10 мин каждая.

Противоопухолевый эффект у крыс оценивали по следующим параметрам: динамике роста опухоли, средней продолжительности жизни павших животных и проценту излеченных особей. У 56 мышей линии С-57ВL, разделенных на 5 групп, изучали процессы метастазирования. Контролем служили 12 особей, 12 животным проводили 5 процедур ВЛОК, 12 облучали на аппарате «microSelectron-HDR», 10 — после трех процедур ВЛОК проводили сеанс КЛТ, а затем - еще две процедуры лазерной гемотерапии. Остальным 10 мышам после 3 ВЛОК и сеанса КЛТ удаляли заднюю конечность с опухолью, а затем проводили еще 2 процедуры лазерной гемотерапии. На 30-е сут после перевивки опухоли животных умерщвляли, легкие иссекали, фиксировали в жидкости Карнуа

Таблица 1

Вид воздействия в группах	Динамика роста Са-45 у крыс										
	Объем опухоли (см <sup>3</sup> ) в различные дни после перевивки										
	6	8	11	14	18	21	25	28	32	35	39
1-я, контроль	0,29± 0,02	0,68± 0,07	1,03± 0,08	1,36± 0,13	2,19± 0,14	2,69± 0,23	3,74± 0,39	4,68± 0,47	6,18± 0,70	7,52± 0,74	9,85± 1,18
2-я, КЛТ	0,24± 0,02	0,33± 0,04	0,78± 0,11	0,75± 0,15	0,88± 0,19	0,89± 0,29	1,11± 0,34	1,22± 0,41	1,30± 0,48	1,40± 0,50	1,18± 0,40
p (1-2)	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3-я, ВЛОК	0,28± 0,04	0,52± 0,09	0,83± 0,20	0,96± 0,26	1,33± 0,33	1,56± 0,38	1,97± 0,51	2,46± 0,66	3,04± 0,84	3,42± 0,96	3,84± 1,26
p (1-3)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01
4-я, КЛТ + ВЛОК	0,28± 0,05	0,55± 0,09	0,83± 0,14	0,88± 0,15	0,96± 0,16	1,08± 0,17	1,17± 0,26	1,43± 0,33	1,53± 0,36	1,68± 0,40	1,91± 0,40
p (1-4)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

и подсчитывали число метастазов в легких у мышей каждой группы, после чего оценивали частоту метастазирования в легкие, общее и среднее число метастазов и индекс торможения опухолевого процесса. В клиническое исследование включены 349 больных РТМ1 стадии, разделенных на 3 группы. Пациенткам 1-й группы (105 женщин) выполняли операцию в объеме экстирпации матки с придатками, 2-й (101 женщина) - проводили комбинированное лечение (сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр на аппарате «microSelectron-HDR», пангистерэктомия и курс дистанционного облучения малого таза в дозе 40 Гр). Больным 3-й группы (143 женщины) проводили комбинированное лечение, идентичное вышеизложенному, и дополняли его 8-10 процедурами ВЛОК; пять процедур лазерной гемотерапии проводили ежедневно до начала специального лечения, остальные (3 либо 5) - на 5-6-е сут после операции. Различия по возрастному составу, распределению на I A, I B и I C стадии, морфологической структуре опухоли и наличию у больных сопутствующих заболеваний в изучаемых группах были несущественными. Изучали послеоперационные и лучевые осложнения, число больных с рецидивами и метастазами, 3-летнюю общую и безрецидивную выживаемость, последние показатели рассчитывали с помощью интервального метода построения таблиц дожития. Для математической обработки данных использовали тест Стьюдента и Ханцеля-Мантеля.

Экспериментальное исследование позволило установить статистически значимое уменьшение роста опухоли ( $p < 0,01$ ) при воздействии 5 процедур ВЛОК по отношению к росту Са-45 у контрольных животных, что подтверждает наличие противоопухолевого эффекта у НИЛИ длиной волны 0,67 мкм, мощностью дозы 1,5-2,0 мВт (табл. 1). Сеанс КЛТ в дозе 13,5 Гр более выражено, по сравнению с лазерной гемотерапией замедляет рост опухоли, о чем свидетельствует увеличение ее объема с  $0,24 + 0,02$  до  $1,18 + 0,40$  см<sup>3</sup> (контроль -  $9,85 \pm 1,18$  см<sup>3</sup>). Размеры опухоли на 39-е сут после ее перевивки в группе облученных крыс в 8,3 раза меньше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). Использование ВЛОК перед сеансом брахитерапии приводило к уменьшению противоопухолевого действия облучения, но эти данные статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). Продолжительность жизни крыс возрастала по сравнению с контролем после ВЛОК с  $53,7 \pm 4,5$  до  $69,0 \pm 12,1$  сут, после облучения - с  $53,7 \pm 4,5$  до  $83,9 \pm 10,7$  сут, после проведения лазерной гемотерапии с последующей КЛТ - с  $53,7 \pm 4,5$  до  $77,1 \pm 8,4$  сут ( $p < 0,01$ ). Сеанс КЛТ и 5 процедур ВЛОК каждый в отдельности привели к исчезновению опухоли у трех животных (30 %), лазерная гемотерапия с последующим облучением - у одного (10 %).

В табл. 2 представлены данные о процессах метастазирования карциномы РЛ-67 у мышей исследуемых групп. Оказалось, что число животных с мета-

Таблица 2

Интенсивность метастазирования карциномы легких РЛ-67 у мышей исследуемых групп

Вид воздействия в группах	Число животных в группе	Число животных с метастазами в легких	Частота метастазирования, %	Общее число метастазов в группе	Среднее число метастазов в группе	Индекс торможения метастазирования, %
1-я, контроль	12	12	100	425	35,42±2,65	0
2-я, ВЛОК	12	11	92	93	8,45±0,93	78
3-я, КЛТ	12	7	70	43	6,1±1,52	88
4-я, ВЛОК + КЛТ + ВЛОК	10	3	30	5	1,7±0,67	99
5-я, ВЛОК+ КЛТ+операция+ВЛОК	10	7	70	15	2,3±0,52	88

стазами в легких было различным и зависело от методов воздействия. После 5 процедур ВЛОК среднее число метастазов в легких по сравнению с контролем уменьшилось в 4,4 раза ( $p<0,01$ ), а индекс торможения увеличился до 78 %, что подтвердило противометастатическое действие лазерной гемотерапии. Наиболее интересным оказалось влияние двух физических факторов, действующих в определенной последовательности: ВЛОК + КЛТ + ВЛОК на процессы метастазирования, о чем свидетельствует появление метастазов в легких только у 3 животных из 10, уменьшение частоты метастазирования до 30 %, увеличение индекса торможения до 99 % и снижение общего числа метастазов в удаленных легких до 5. ,

Аналогичное, но менее выраженное действие на процессы метастазирования карциномы легких РЛ-67 оказывает проведение трех процедур ВЛОК, сеанса высокодозной КЛТ, удаление лапы с опухолью с последующими двумя процедурами лазерной гемотерапии. В этом случае общее число метастазов в легких составляет 15, частота метастазирования - 70 %, индексе торможения - 88 %. Полученные данные свидетельствуют, что хирургическое вмешательство увеличивает в 3 раза общее число метастазов в легких по сравнению с количеством опухолевых очагов у мышей без операции. Следует отметить, что общее число метастазов в легких у животных остальных групп в 28,3 (1-я группа), в 6,2 (2-я группа) и в 2,9 раза больше (3-я группа), чем в 5-й. Более того, разница между средним числом метастазов в 1, 2 и 3-й группах животных по сравнению с 5-й статистически значима ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,05$ ).

На основе экспериментальных исследований был разработан новый метод комбинированной терапии резектабельного РТМ, включающий пять процедур ВЛОК, сеанс предоперационной КЛТ на аппарате «microSelectron» в дозе 13,5 Гр, операцию экстирпация матки с придатками и три или пять процедур лазерной гемотерапии с проведением по показаниям в послеоперационном периоде курса ДЛТ в дозе 40 Гр на область малого таза (20 Гр без расщепляющего блока).

Процедуры ВЛОК, сеанс КЛТ пациентки перенесли удовлетворительно. У 1 (0,3 %) больной во время операции было ранение стенки мочевого пузыря. Послеоперационные осложнения возникли в 1-й группы у 38 (36,2 %) больных, во 2-й-у 37 (36,6 %), в 3-й — у 22 (15,4 %). Использование лазерной гемотерапии способствовало уменьшению в 2,4 раза послеоперационных осложнений. Лучевые реакции были диагностированы у 37 (36,6 %) пациенток 2-й группы и 8 (7,8 %) - в 3-й. Применении ВЛОК позволило уменьшить число лучевых реакций в 4,7 раза. В 1 -й группе наблюдения рецидивы возникли у 3 (2,9 %) женщин, метастазы - у 17(16,3%), во 2-й группе - у 2 (2,0 %) и 12 (11,9 %) соответственно Рецидивы у больных 3-й группы отсутствовали, число пациенток с метастазами составило 4 (2,8 %), что было в 5,8 раза меньше, чем в 1 -й группе и в 4,2 — чем во 2-й. Общая выживаемость больных 1-й группы составила 87,3 %, безрецидивная - 85,2 %, во 2-й - 86,1 % и 87,8 %, в 3-й -100 % и 95,4 % соответственно.

Из 143 больных РТМ 8 процедур ВЛОК получали 55 женщин, 10-88 пациенток, из которых 41 в после-

операционном периоде не проводили ДЛТ. На фоне 8 процедур лазерной гемотерапии послеоперационные осложнения были выявлены у 7 (14,5 %) женщин, лучевые реакции-у 5 (9,1 %), 3-летняя общая выживаемость составила 95,1 %, безрецидивная-93,0%. На фоне 10 процедур ВЛОК послеоперационные осложнения появились у 14 (15,9 %) женщин из 88. Лучевые реакции отмечены у 3 (6,4 %) больных РТМ I стадии, которым проводили курс ДЛТ. Общая 3-летняя выживаемость в группе пациенток, получавших послеоперационное облучение, составила 100 %, безрецидивная - 97,8 %. Аналогичные показатели у пациенток, которым ДЛТ не проводили, были равны 100 %. В этой группе больных в течение 3 лет отсутствовали рецидивы и метастазы.

Таким образом, лазерная гемотерапия НИЛИ длиной волны 0,67 мкм, мощностью дозы 1,5-2,0 мВт препятствует росту Са-45 крыс и тормозит процессы метастазирования карциномы легких РЛ-67 мышей линии С 54 ВL. Пять процедур ВЛОК усиливают противометастатическое действие сеанса высокодозной брахитерапии ( $p < 0,001$ ), в эксперименте не оказывая влияния на прогрессию опухоли у крыс.

Лазерная гемотерапия НИЛИ длиной волны 0,67 мкм, мощностью дозы 1,5-2,0 мВт при комбинированном лечении больных РТМ I стадии снижает число послеоперационных осложнений на 21,2%, лучевых реакций-на 28,8% по сравнению с комбинированным методом без использования

ВЛОК. Наиболее эффективным является лечение больных РТМ I стадии, включающее 10 процедур ВЛОК, сеанс КЛТ и операцию в объеме экстирпации матки с придатками, который уменьшает до 0 число больных с рецидивами и до 2,8 % с метастазами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Генц А.В., Москвин СВ., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови // М.Дверь: ООО «Изд-во Триада», 2006. 144 с.
2. Залеская Г.А., Кучинский А.В. Механизмы взаимодействия низкоинтенсивного лазерного излучения с кровью // Материалы науч.-практ. конф.: Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении. М., 2006. С. 171-172.
3. Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Кицманюк З.Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. Томск: Наука, 1998. 336 с.
4. Залуцкий И.В., Аверкин Ю.И., Артемова Н.А., Машевский А.А. Основные тенденции динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь за 35 лет // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 2006. С. 52-56.
5. Поляков СМ., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996—2005. Минск: БЕЛЦМТ, 2006. 194 с.
6. Улащик В.С. О физико-химических механизмах действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Материалы междунар. конф. Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине. Минск, 2004. С. 24—25.
7. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri // Inter. J. Gynecol. and Obstets, 2003. Vol. 83, № 1. P. 79-118.
8. Greven K.M., Markman M., Scott D. Uterine corpus tumors // Cancer Management: a Multidisciplinary Approach. 2005. P. 481-500.