

УДК 616.24-006:616-08-039.34:615.835.3

НОВЫЙ МЕТОД КОРРЕКЦИИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКИХ

© 2013 М.Е. Попова^{1,2}, С.В. Козлов¹, И.А. Королева^{1,2}, Е.Н. Зайцева¹

¹Самарский государственный медицинский университет

²Самарский областной клинический онкологический диспансер

Поступила в редакцию 14.10.2013

В ходе исследования разработан новый метод коррекции осложнений химиотерапевтического лечения больных немелкоклеточным раком лёгких III-IV стадии, представляющий собой комбинированное применение платиносодержащих схем химиотерапии на фоне сеансов гипербарической оксигенации. Данный метод позволяет снизить частоту гематологической токсичности, сохранить эффективный дозовый режим цитостатических препаратов.

Ключевые слова: рак лёгких, химиотерапия, цитотоксические осложнения, гипербарическая оксигенация

Рак лёгкого – одна из основных проблем современной клинической онкологии. По заболеваемости данная нозология занимает первое место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – первое место среди мужчин и женщин, как в России, так и в мире. В 2008 г. в России выявлено 56767 новых случаев данного заболевания (20,4% всех злокачественных опухолей), умерло 52787 человек (35,1% среди других злокачественных опухолей) [2]. Рак лёгкого в большей степени, чем другие формы злокачественных опухолей, связан с загрязнением атмосферного воздуха канцерогенными веществами. Они обнаруживаются не только на территории промышленных предприятий, выбрасывающих их в промышленных центрах, вдоль автомобильных магистралей, но и далеко за их пределами: в городах и территориально-промышленных комплексах с высокой степенью индустриального развития тяжёлой, химической и нефтеперерабатывающей промышленности. С достоверностью установлена этиологическая связь рака лёгкого с рядом веществ (асбест, мышьяк, хром, никель и их соединения, каменноугольные смолы) и производственных процессов. Курение и профессиональные факторы синергически влияют на риск возникновения рака лёгкого [6]. К моменту установления диагноза более 75% всех больных раком лёгкого имеют местнораспространенный или метастатический процесс, при котором радикальное хирургическое лечение не показано. Одним из основных методов лечения диссеминированного рака лёгкого является химиотерапия, а по данным ВОЗ, на разных этапах лечения до 80% больных раком лёгкого

нуждаются в проведении цитотоксического лечения [1]. Побочное влияние цитотоксических препаратов нередко оказывается лимитирующим. Для большинства противоопухолевых агентов токсическое действие, соответствующее 3-й степени токсичности и более, является показанием к прекращению химиотерапии и требует проведения интенсивного сопроводительного лечения. Возможность возобновления химиотерапии зависит от полноты и темпа ликвидации побочных реакций и осложнений, что в свою очередь, ухудшает прогноз заболевания.

Известно, что злокачественные новообразования ведут к развитию кислородной недостаточности тканей или прямо связаны с острой или хронической гипоксией. У пациентов со злокачественными новообразованиями гипоксия может наступить по различным причинам – это и нарушение проходимости сосудов, кровоснабжающих органов (атеросклероз, воспаление, отек и пр.), анемия. Возникая первично или вторично, гипоксия приводит к каскаду реакций, усугубляющих течение основного заболевания, что еще больше утяжеляет кислородную недостаточность. Хроническая гипоксия может существенно влиять на рост опухоли и процесс метастазирования [8].

Использование гипербарической оксигенации (ГБО) на фоне ХТ злокачественных новообразований с целью уменьшения отрицательных последствий ХТ способствует снижению общего негативного влияния цитостатиков и повышению противоопухолевого эффекта. Отсутствие общетоксических реакций, диспепсических расстройств, относительное сохранение состава периферической крови позволяет не менять установленный режим химиотерапии (ХТ), имеющий значение для реализации противоопухолевого эффекта. По мнению исследователей, занимающихся применением гипербарооксигенотерапии при ХТ ГБО способна расширить терапевтический интервал при применении химиотерапевтических препаратов за счёт снижения токсического действия на организм [4].

Попова Мария Евгеньевна, аспирантка. E-mail: rorovatu@mail.ru

Козлов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии

Королева Ирина Альбертовна, доктор медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением №2

Зайцева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии

Цель исследования: разработка нового метода коррекции цитотоксических осложнений у больных немелкоклеточным раком лёгких (НМРЛ) путём проведения курсов ХТ на фоне сеансов ГБО.

Материалы и методы исследования. Всего было изучено 59 случаев больных с распространённым НМРЛ – III-IV стадии, в первой и второй линии ХТ, в возрасте 39-74 лет (средний возраст 56,5 лет), мужского пола. Критерии включения больных в исследование: 1) наличие диагноза НМРЛ IIA, IIB, IV стадии; 2) диагноз, подтвержденный морфологическим исследованием; 3) пациенты с общим состоянием по шкале Карновского выше 60% и ECOG-WHO до 2-х баллов. Для оценки степени токсичности использовалась шкала токсичности NCIC (критерии CTC NCIC). Для проведения исследования использовались две гипербарических камеры: Барокомплекс гипербарический одноместный БЛКС-303МК и Барокомплекс гипербарический одноместный БЛКС-307 Хруничев. В первой контрольной группе (36 больных) всем больным проводилась ХТ по стандартной схеме Этопозид + Цисплатин [3, 7] в режиме: Этопозид 120мг/м² в 1, 3, 5 дни + Цисплатин 75мг/м² в 1 день, 6 циклов с интервалом 21 день. Проводилась стандартная двухкомпонентная схема профилактики тошноты и рвоты [4]: Онадантрон-8,0 мг внутривенно в 1, 3, 5 дни и Дексаметазон 12 мг внутривенно в 1, 3, 5 дни. Во второй группе (31 больной) на фоне такого же химиотерапевтического лечения проводились сеансы гипербарической оксигенации под давлением 1,3 ата в течение 40 мин. (период изопрессии) 1 раз в день ежедневно с 1 по 5 день [7]. Нами были изучены такие виды и степень выраженности химиотерапевтических осложнений, как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нефропатия.

Результаты и обсуждение. Тошнота 1-2 степени отмечалась у 14 (49%) больных 1 группы на фоне проведения всего лечения и усиливалась к 5-6 циклу ПХТ. Во второй группе 15 (47%) пациентов беспокоила тошнота со 2-3 цикла лечения, усиливающаяся к концу лечения. У пациентов контрольной группы у 11 (38%) больных ХТ сопровождалась нейтропенией 2 степени, у 8 пациентов (31%) отмечалась нейтропения 3 степени после 4 цикла ПХТ. Во второй исследуемой группе у 13 (42%) пациентов была нейтропения 2 степени, после 3 цикла ПХТ, нейтропения 3 степени после 5 цикла у 5(19%) больных.

Одним из частых видов гематологической токсичности является анемия. У большинства пациентов химиотерапевтическое лечение сопровождалось развитием анемии 1-2 степени. В группе пациентов, получающих только ХТ, у 3 больных отмечалась анемия 4 степени, в результате чего для возобновления лечения потребовалось проведение гемотрансфузий. В группе больных, получающих ХТ параллельно с сеансами ГБО степень выраженности анемии была значительно ниже (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости анемий

Анемии	Вид лечения	
	ХТ (n=31)	ХТ + ГБО (n=28)
анемия 1 степени	64%	48%
анемия 2 степени	56%	32%
анемия 3 степени	27%	14%
анемия 4 степени	10%	3%

В ходе исследования мы оценили дозовую интенсивность ХТ. Нгуниук и др. определили «дозовую интенсивность», как количество препарата, введенного в единицу времени (мг/м²/неделю) и показали чёткую взаимосвязь между интенсивностью дозы и результатом лечения пациенток раком молочной железы разных стадий, видов ХТ, очередности введения препаратов [10, 11]. Одним из самых значимых исследований в этой области были проведены Bonadonna G. и сотр. Было показано за 20-летний период наблюдения, что пациенты, получавшие меньше 85% от предполагаемой дозы, имели более низкий показатель общей выживаемости [9]. При анализе данных в нашем исследовании мы получили, что в исследуемой группе дозовая интенсивность была не ниже 93%, а в контрольной группе к концу лечения она составляла 82% (табл. 2). В итоге, при оценке влияния ГБО на дозовую интенсивность ХТ, редукция доз ХП в контрольной группе проводилась у 79%, причем максимальная редукция доз составила 40%, в исследуемой группе редукция доз у 36%, максимально до 20% (табл. 3).

Таблица 2. Показатели дозовой интенсивности в процессе проведения 6 циклов ХТ

Порядковый номер цикла химиотерапии	Вид лечения	
	ХТ (n=31)	ХТ + ГБО (n=28)
1 цикл химиотерапии	-	-
2 цикл химиотерапии	93%	97%
3 цикл химиотерапии	88%	95%
4 цикл химиотерапии	83%	94%
5 цикл химиотерапии	91%	97%
6 цикл химиотерапии	82%	93%

Таблица 3. Оценка влияния ГБО на дозовую интенсивность ХТ

Редукция доз химиопрепаратов	Вид лечения	
	ХТ (n=31)	ХТ + ГБО (n=28)
редукция доз цитостатиков	79%	36%
максимальная редукция доз цитостатиков	40%	20%

Одним из частых осложнений ХТ производными препаратов Платины является нефротоксичность. С целью профилактики нефротоксичности мы проводим гипергидратацию и форсированный диурез. При анализе данных мы не получили различия влияния ГБО на функцию почек. Частота

отложенных курсов ХТ в связи с нефротоксичностью была одинакова и максимальная редукция доз по данной причине составила 20% в обеих группах (табл. 4).

Таблица 4. Оценка нефротоксичности

Изменения	Вид лечения	
	ХТ (n=31)	ХТ+ГБО (n=28)
частота отложенных циклов ХТ	39%	42%
максимальная редукция дозы Цисплатина	20%	20%

Таким образом, основные осложнения – нейтропения 1-3 степени, анемия 1-4 степени при химиотерапевтическом лечении рака лёгких с использованием схемы Цисплатин + Этопозид чаще встречались в первой контрольной группе уже после проведения первых 2 циклов ХТ, причём тяжесть степени осложнений требовала проведения значительной редукции доз химиопрепаратов, отсрочки проведения очередного цикла ХТ, проведения симптоматического лечения с использованием введения колониестимулирующего фактора у 3 (30%) больных, гемотрансфузий – у 3 (10%) больных. Во второй группе с проведением сеансов ГБО случаи нейтропении отмечались позже – после 3 цикла, гемотрансфузии проводились у 1 (3%) больного.

Выводы: проведение сеансов ГБО синхронно с циклами ХТ в режиме ЕР у больных НМРЛ позволяет: снизить выраженность гематологической токсичности; своевременно проводить циклы ХТ; сохранить дозовый режим у 93% больных, что более благоприятно влияет на прогноз заболеваний больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Бычков, М.Б.* Немелкоклеточный рак лёгкого. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. *Н.И. Переводчиковой*. 3-е изд. – М.: Практическая медицина, 2011. С. 141.
2. *Давыдов, М.И.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. / *М.И. Давыдов, Е.М. Аксель* // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2010. Т.21, № 2(80), прил. 1. С. 52-54.
3. *Моисеенко, В.М.* Лекарственное лечение распространённого немелкоклеточного рака лёгкого // Практическая онкология. 2006. Т.7, №3. С. 170-178.
4. *Королева, И.А.* Профилактика тошноты и рвоты при проведении цитостатической терапии у взрослых / *И.А. Королева, М.В. Конт* // Фарматека. 2010. №6. С. 30-35.
5. *Стилиди, И.С.* Рак лёгкого. Онкология: справочник практикующего врача / Под ред. чл.корр. *И.В. Поддубной*. – М. МЕДпресс-информ, 2009. С. 232.
6. *Козлов, С.В.* Способ лечения онкологических больных раком легких / *С.В. Козлов, Ю.Г. Кутырева, М.Е. Попова* и др. Патент России на изобретение №2481091. 2013. Бюл. №13. 5 с.
7. *Тюляндин, С.А.* Практическая онкология: избранные лекции / *С.А. Тюляндин, В.М. Моисеенко*. – СПб.: Центр-ТОММ, 2004. С. 291-297.
8. *Чиссов, В.И.* Онкология: национальное руководство / Под ред. *В.И. Чиссова, М.И. Давыдова*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 491.
9. *Bonadonna, G.* Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer / *G. Bonadonna, P. Valagussa* // N. Engl. J. Med. 1981. V. 304. P. 10-15.
10. *Hryniuk, W.M.* The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer / *W.M. Hryniuk, H. Bush* // J. Clin. Oncol. 1984. N2. P. 1281-1287.
11. *Hryniuk, W.M.* Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer / *W.M. Hryniuk, M.N. Levine* // J. Clin. Oncol. 1986. N4. P. 1162-1170.

NEW METHOD OF CORRECTION THE CHEMOTHERAPEUTIC COMPLICATIONS AT PATIENTS WITH NOT SMALL-CELLED LUNG CANCER

© 2013 М.Е. Popova^{1,2}, S.V. Kozlov¹, I.A. Koroleva^{1,2}, E.N. Zaytseva¹

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Clinical Oncological Dispensary

During research the new method of correction the complications of chemotherapeutic treatment at patients with not small-celled lung cancer of III-IV stage, representing the combined application of platinum-containing schemes of chemotherapy against sessions of hyperbaric oxygenation is developed. This method allows to reduce the frequency of hematologic toxicity, to keep an effective dose mode of cytostatic drugs.

Key words: *lung cancer, chemotherapy, cytotoxic complications, hyperbaric oxygenation*

Maria Popova, Post-graduate Student. E-mail: popovamy@mail.ru; Sergey Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Oncology Department; Irina Koroleva, Doctor of Medicine, Chief of the Chemo-Therapy Department N2 Elena Zaytseva, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Pharmacology Department