

РАДИОМОДИФИКАЦИЯ ФТОРАФУРОМ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Абдылдаев Т.А., Найзабекова С.Ш.

Национальный центр онкологии МЗ КР
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. На протяжении последних лет ведется изучение эффективности химиолучевой терапии больных при раке шейки матки, путем применения радиомодифицирующих свойств некоторых цитостатиков, их способности усиливать радиационное поражение и уменьшать радиорезистентность злокачественной опухоли. В отделении химиотерапии Национального центра онкологии проведено исследование с использованием цитотоксического препарата в радиомодифицирующих дозах во время лучевой терапии больных при раке шейки матки. Сочетанная лучевая терапия у 52 больных местнораспространенном раке шейки матки в комбинации со фторафуром в качестве радиомодификатора показала достаточно высокую эффективность данного метода. Объективный эффект составил 78,9% (при 36,6% полных ремиссий).

Ключевые слова: радиомодификатор, фторафур, лучевая терапия, рак шейки матки.

РАДИОМОДИФИКАЦИЯ КАТАРЫНДА ФТОРАФУР МЕНЕН БИРГЕЛЕШКЕН ЖАТЫН МОЮНЧАСЫНЫН ЗАЛАЛ ШИШИК ООРУСУН ДААРЫЛОО

Абдылдаев Т.А., Найзабекова С.Ш.

Улуттук онкология борбору, КР ССМ
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Акыркы жылдардын ичинде химия жана нур терапиясынын натыйжалуулугу жатын моюнчасынын залал шишигин дарылоо жолдору изилденүүдө, кээ бир цитостатиктердин радиомодификациялык мүмкүнчүлүгүн пайдаланып алардын радиациялык талкалоосун күчөткөнү, залал шишиктин радиорезистенттүүлүгүн азайтуусу түрүндө. Улуттук онкология борборунун химиотерапия бөлүмүндө жүргүзүлгөн изилдөөдө жатын моюнчасынын залал шишигин даарылоодо цитотоксикалык даарыларды радиомодификациялык өлчөмдө нур терапиясы менен пайдаланган. Нур терапиясы 52 жатын моюнчасында залал шишиги бар ооруларга радиомодификация катарында бириктирилип берилген, өзүнүн эффективдүүлүгүн жогорку деңгееде көрсөтө алды. Эффективдүүлүгү 78,9% болду (36,6% толук ремиссияда).

Негизги сөздөр: радиомодификатор, фторафур, нур терапиясы, жатын моюнчасынын залал шишиги.

RADIOMODIFICATION FTORAFUR IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Abdyldaev T.A., Naizabekova S.Sh.

National Center of Oncology, MoH of KR
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. Over the past years the research of the effectiveness of chemoradiotherapy patients with cervical cancer has taken place, by using the radiomodifying properties of some cytotoxic drugs, their ability to enhance radiation damage and reduce the radioresistance of cancer. The research on usage of cytotoxic drugs in radiomodifying doses during radiotherapy of patients with cervical cancer was conducted in the Department of chemotherapy of National Center of Oncology. Combined radiotherapy among 52 patients with locally advanced cervical cancer in combination with “Ftorafur” as radiomodifier showed sufficiently high efficiency of this method. Objective effect amounted to 78.9% (with 36.6% complete remission).

Key words: radiomodifiers, ftorafur, radiation therapy, cervical cancer.

В последнее время появляется много публикаций о целесообразности применения химиолучевой терапии у больных при раке шейки матки. Это объясняется тем, что при одновременном применении химиотерапии и лучевой терапии усиливается цитотоксическое действие на опухоль [1,3]. Более того, при данном сочетании достигается аддитивность общего и местного эффектов, то есть влияние медикаментозного и лучевого компонентов, направленных как на первичный очаг, так и на метастазы [2,4].

Общеизвестно, что на радиочувствительность опухоли влияет много факторов. Среди которых могут быть клеточные клоны, имеющие первичную высокую радиочувствительность или наоборот, значительную радиочувствительность по сравнению с опухолью в целом [4]. Кроме того, практически в каждой опухоли есть зоны наиболее резистентных гипоксических клеток, которые теряют чувствительность к действию ионизирующего излучения. Чувствительность опухоли к облучению

также зависит от степени ее кислородного насыщения. При снижении парциального давления кислорода в злокачественных клетках ускоряются процессы репарации ДНК, что уменьшает деструктивное влияние облучения [2,6].

Согласно данным исследования за последние два десятилетия, радиочувствительность ткани и клеточной популяции может быть изменена рядом факторов, которые регулируют распределение клеток по фазам митотического цикла, даже если чувствительность самих клеток не меняется при этом [6,3]. Эти факторы относятся к группе средств, способных усиливать радиационное поражение и уменьшать формирование радиорезистентности злокачественных опухолей – это радиомодификаторы. Методики радиомодификации основываются на особенностях оксигенации и реоксигенации, кинетики пролиферативных процессов и разнице в темпах восстановления опухоли и окружающих ее нормальных тканей, способности их к репопуляции [3, 6].

Многочисленные публикации на эту тему подтверждают возможность существенного (на 20–30%) улучшения отдаленных результатов лучевой и комплексной терапии злокачественных опухолей разной локализации [1, 2, 3, 6].

Было изучено значительное количество химиотерапевтических цитостатических препаратов с разными видами радиосенсибилизирующего действия, среди которых блеомицин, полиплатинен, метотрексат, паклитаксел, гидроксикарбамид, 5 – фторурацил и другие [4,7,8]. Оптимальный радиомодификатор на сегодняшний день еще не найден, что обуславливает поиск средств, которые могут селективно повысить радиочувствительность опухолевых клеток.

Среди фармакологических цитостатических агентов с выраженным радиомодифицирующим действием широко известны препараты фторпиримидинового ряда (флюоропиримидины). Основанием для использования 5 – FU как препарата этой группы является свойство значительного поглощения урацила опухолевыми клетками по сравнению с нормальными за счет непрямого угнетения тимидинсинтетазы (ТС).

5-FU проникает в клетки через систему транспорта урацила с дальнейшей активацией путем реакции фосфорилирования с помощью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), образуя неактивные и активные метаболиты. Противоопухолевый эффект оказывает один из активных метаболитов 5 – FU – нуклеотид 5 – фтордезоксифторидинмонофосфат (FdUMP), который соединяется с ферментом ТС, тормозя его. Поскольку противоопухолевая активность 5-FU реализуется с помощью его метаболитов, этот препарат относят к группе непрямым ингибиторов ТС. Противоопухолевое действие препарата 5-FU на клетки проявляется в наиболее резистентной S-фазе их жизненного цикла и приводит к переходу большинства злокачественных клеток в следующую, радиочувствительную фазу цикла – митоз [5,9,10].

Фторафур – препарат фторпиримидинового ряда, синтезированный для перорального использования, который позволяет создавать и поддерживать такую

концентрацию 5-FU в плазме крови, как и при внутривенных пролонгированных инфузиях, что предотвращает развитие гематологических осложнений, связанных с длительными внутривенными введениями. Уникальной особенностью этого препарата является активация его метаболитов непосредственно в опухолевой ткани, которая имеет для этого фермент – тимидинфосфорилазу (ТФ). На заключительном этапе трансформации фторафура ТФ превращает промежуточный метаболит 5-дезоксифторуридин (5DFUR) с цитостатическим действием в 5–FU, который с помощью ДПД угнетает тимидинсинтетазу [7, 8, 10].

Таким образом, фторафур становится активным агентом только после ферментного каскада превращений *in vivo* и имеет селективное противоопухолевое действие за счет выборочной активации фермента ТФ в опухолевых клетках, что позволяет поддерживать постоянный уровень 5 – FU в тканях опухоли [4,5,9].

Целью исследования являлось клиническое изучение эффективности химиолучевого лечения больных местнораспространенном раке шейки матки с применением фторафура в качестве радиомодификатора.

Материалы и методы исследования.

Проанализированы результаты химиолучевого лечения 52 больных при раке шейки матки Пб–Шб стадии. Возраст больных составлял от 29 до 74, медиана- 52,2 года. Гистологическая структура опухоли представлена в основном плоскоклеточным неороговевающим вариантом – 47 больных (90,4%), плоскоклеточный ороговевающий у 3 больных (5,8%) и умереннодифференцированная аденокарцинома у 2 (3,8%). Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Больным проводился радикальный курс сочетано-лучевой терапии по СПЛИТ курсу на аппарате «Terabalt» (АГАТ-С) двумя открытыми полями S_{16x17 см²} Н-20 см, ЕОД – 2Гр до СОД -40 Гр., затем двумя фигурными полями до СОД – 50 Гр. Внутриполостная гамма терапия проводилась на аппарате «АГАТ-В» ЕОД – 10Гр №3 + 7Гр №1. В качестве радиомодификатора использовался фторафур в дозе 400 мг перорально каждые 12 часов, суммарно 800

Таблица №1
Общая характеристика больных

Число больных	52 (100%)
Возраст (медиана)	29-74(52,2)
Общее состояние по ВОЗ	
0	32 (61,5%)
1	15(28,8%)
2	5 (9,7%)
Гистологическая форма опухоли	
Плоскоклеточныйнеороговевающий	47 (90,4%)
Плоскоклеточный ороговевающий	3 (5,8%)
Умереннодифференцированная	
Аденокарцинома	2 (3,8%)
Стадия заболевания	
Пб	19 (36,5%)
Ша	1 (1,9%)
Шб	32 (61,6%)

Эффективность комбинированной терапии у больных при раке шейки матки

Метод лечения	Число больных	Степень регрессии опухоли (абсолютное и % число больных)			
		Полная регрессия опухоли	Частичная регрессия опухоли > 50%	Стабилизация процесса	Отсутствие эффекта
СЛТ + фторафур, (n=52)	52 (100%)	19 (36,6%)	22 (42,3%)	10 (19,2%)	1 (1,9%)

мг/сутки.

Клиническая стадия заболевания была установлена в соответствии с критериями Международной классификации (TNM), согласно которой число больных со IIb стадией составило 19 (36,5%), с IIIa стадией – 1 больная (1,9%) и IIIb стадией – 32 больных (61,6%). Эффективность комбинированного лечения оценивалась согласно стандартных критериев ВОЗ с использованием клинического и ультразвукового методов: полная регрессия опухоли (100%), частичная регрессия опухоли (>50%), стабилизация процесса (уменьшение <50% или увеличение опухоли <25%), прогрессирование болезни (рост опухоли > 25%). Токсичность химиотерапии также была оценена по стандартным критериям ВОЗ.

Результаты исследования и обсуждение.

По данным анализа результатов проведенного лечения полная регрессия опухоли была достигнута у 19 больных (36,6%), частичная регрессия у 22 (42,3%), стабилизация эффекта у 10 (19,2%) и отсутствие эффекта отмечено у 1 больной (1,9%). Объективный эффект (частота полных и частичных регрессий) наблюдался у 41 больной, что составило 78,9%.

Рецидив заболевания возник у 7 пациенток (13,5%), в основном у больных с IIIb стадией заболевания.

Токсичность была оценена во всей группе больных, основным видом токсичности были гастроинтестинальные проявления в виде тошноты и рвоты 1-2 степени у 41(78,8%), 3-4 степени у 11 (21,2%). Гематологическая токсичность в виде умеренной анемии 1-2 степени у 35(67,3%), лейкопения у 9 (17,3%) больных. Следует отметить, что у части больных анемия наблюдалась еще до начала лечения. Случаев фебрильной нейтропении не наблюдалось. Осложнения лучевой терапии в виде постлучевого ректита и цистита наблюдались в 24 случаях (46,1%). Все побочные действия носили обратимый характер, ни одна больная не умерла от токсических проявлений химиолучевой терапии. Использование фторафура с радиомодифицирующей целью не вызвало каких либо выраженных проявлений токсичности, что привело бы к нарушениям в процессе лучевой терапии.

Заключение.

Таким образом, эффективное комбинированное лечение больных местнораспространенном раке шейки

матки IIb-IIIb стадии возможно при использовании радиомодифицирующих свойств цитостатиков, которые способствуют усилению деструктивного процесса в опухоли. Анализ стандартной методики сочетанной лучевой терапии в комбинации с фторафуром в качестве радиомодификатора позволил достичь полной регрессии опухоли в 36,6% случаях. Общая эффективность (частота полных + частичных регрессий) предложенной терапии была высокой и составила 78,9%. Проявления токсичности не повлияли на общее состояние пациенток и не превышали I – II степени токсичности по шкале EORTG.

Литература:

1. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии со злокачественными опухолями//Метод. рекомендации. –М., 1996. – 11с.
2. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Факторы прогноза и возможность индивидуализации лучевого лечения онкологических больных // *Вопр. Онкологии* – 2000. – Т. 46 №3. – С. 361-365.
3. Дарьялова С.А., Бойко С.Л., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // *Рос.онколог.журн.*-2000. - №1.- С.48-55.
4. Ермакова И.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практ. Онкология.* – 2002. – 1.3 №3. – С. 211-219.
5. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей// *Руководство для врачей.* – М.: Медицина, 1996. –С.464.
6. Мардынский Ю.С. Современные проблемы повышения эффективности лучевой терапии // *V ежегодная Российская онкологическая конференция: Материалы, г.Москва, 27-2 ноября 2001г.-М., 2001.-С.24-28.*
- 7.Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., Артамонова Е.В.и др. Фторафур первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака // *Современ.онкология.*-2007.-Т.3.№4.-С.1-5.
8. Vanderwilt C.L., Marineli A., PinedoH.M. et al. The effect of different routes of administration of 5-fluorouracil on thymidilate synthase inhibition in the rat//*Europ.J.Cancer.*- 1999.-83.-P.754-760.
9. Lutgens L., Schutte B., Jong J. et al. DNA content as prognostic factor in cervix carcinoma stage IB-III treated with radiotherapy// *Gynecol.Oncol.*-1994.-Vol.54, №3. – P.275-281.
10. Malievf M., Bogatyrew M., Nechushkina J. Laser DNA – flow cytofluorometry in the differential diagnosis and prognosis of the cervix uteri cancer//*Klin.Lab.Diagn.*-2005.-№8.-P.40-43.