

УДК 618.146-006.6: 615.849

Т.А. АБДЫЛДАЕВ, С.Ш. НАЙЗАБЕКОВА

Национальный центр онкологии МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФТОРАФУРА С РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ЦЕЛЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ



Абдылдаев Т.А.

Широкое распространение больных раком шейки матки обуславливает поиск эффективной химиолучевой терапии путем применения радиомодифицирующих свойств некоторых цитостатиков, обладающих способностью усиливать радиационное поражение и уменьшать радиорезистентность злокачественной опухоли.

Цель исследования. Клиническое изучение эффективности химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки с применением фторафура в качестве радиомодификатора.

Материал и методы. Проанализированы результаты химиолучевого лечения 52 больных раком шейки матки IIБ–IIIБ стадии. Больным проводился радикальный курс сочетанно-лучевой терапии по СПЛИТ курсу на аппарате «Terabalt» (АГАТ-С) Внутриполостная гамма-терапия проводилась на аппарате «АГАТ-В»ЕОД – 10 Гр №3 + 7 Гр №1. В качестве радиомодификатора использовался фторафур в дозе 400 мг перорально каждые 12 часов, суммарно 800 мг/сутки. Клиническая стадия заболевания была установлена в соответствии с критериями Международной классификации (TNM). Эффективность комбинированного лечения оценивалась согласно стандартным критериям ВОЗ с использованием клинического и ультразвукового методов. Токсичность химиотерапии была оценена по стандартным критериям ВОЗ.

Результаты и обсуждение. Полная регрессия опухоли была достигнута у 36,6% больных, частичная регрессия у 42,3%, стабилизация эффекта у 19,2% и отсутствие эффекта отмечено у 1,9% больных. Объективный эффект (частота полных и частичных регрессий) наблюдался у 78,9% больных. Проявления токсичности не повлияли на общее состояние пациенток и не превышали I – II степени токсичности по шкале EORTC.

Выводы. Комбинированное лечение больных местнораспространенным раком шейки матки IIБ–IIIБ стадий возможно при использовании радиомодифицирующих свойств цитостатиков, которые способствуют усилению деструктивного процесса в опухоли. Сочетанная лучевая терапия в комбинации со фторафуром в качестве радиомодификатора у больных местнораспространенным раком шейки матки показывает достаточно высокую эффективность данного метода.

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

В последнее время появляется много публикаций о целесообразности применения химиолучевой терапии у больных раком шейки матки. Это объясняется тем, что при одновременном применении химиотерапии и лучевой терапии усиливается цитотоксическое действие на опухоль [1, 3, 11]. 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, 14].

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 при этом не меняется [6, 3, 13]. 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

Контакты: Абдылдаев Турусбек Алдагандаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела химиотерапии НЦО МЗ КР, действительный член Американского (ASCO) и Европейского (ESMO) общества медицинских онкологов, г. Бишкек, Кыргызская республика. Тел. раб. 8 10996 312 57-02-46, e-mail: tabdyldaev@inbox.ru

Contacts: Turusbek Aldagandaevich Abdylдаev, MD, Professor, Head of Department of Chemotherapy of NOC under the Ministry of Health, Member of American (ASCO) and European (ESMO) societies of medical oncologists, Bishkek c., Kyrgyz Republic. Ph.: 8 10996 312 57-02-46, e-mail: tabdyldaev@inbox.ru

репопуляции [3, 6, 12]. 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, 15].

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 тимидинсинтазы (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-фтордезоксипуридинмонофосфат (FdUMP), который соединяется с ферментом ТС, тормозя его. Поскольку противоопухолевая активность 5-FU реализуется с помощью его метаболитов, этот препарат относят к группе не прямых 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-дезоксидифторуридин (5DFUR) в цитостатическим действием в 5-FU, который с помощью ДПД угнетает тимидинсинтазу [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 местнораспространенным раком шейки матки с применением Фторафура в качестве радиомодификатора.

Материал и методы

Проанализированы результаты химиолучевого лечения 52 больных раком шейки матки IIб–IIIб стадий. Возраст больных составлял от 29 до 74 лет, 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 сочетанно-лучевой терапии по СПЛИТ курсу на аппарате «Terabalt» (АГАТ-С) двумя открытыми полями S_{16x17 см²} Н-20 см, ЕОД – 2 Гр до СОД – 40 Гр, затем двумя фигурными полями до СОД – 50 Гр. Внутриполостная гамма-терапия проводилась на аппарате «АГАТ-В» ЕОД – 10 Гр №3 + 7 Гр №1. В качестве радиомодификатора использовался фторафур в дозе 400 мг перорально каждые 12 часов, суммарно 800 мг/сутки.

Клиническая стадия заболевания была установлена в соответствии с критериями Международной классификации (TNM), согласно которой число больных со IIб стадией составило 19 (36,5%), с IIIа стадией – 1 больная (1,9%) и IIIб стадией – 32 больных (61,6%). Эффективность комбинированного лечения оценивалась согласно стандартным критериям 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 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

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	
Плоскоклеточный неороговевающий	47 (90,4%)
Плоскоклеточный ороговевающий	3 (5,8%)
Умереннодифференцированная аденокарцинома	2 (3,8%)
Стадия заболевания	
IIб	19 (36,5%)
IIIа	1 (1,9%)
IIIб	32 (61,6%)

Таблица 2 – Эффективность комбинированной терапии у больных раком 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%)

больной (1,9%) (табл. 2). 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.

Выводы

Таким образом, эффективное комбинированное лечение больных местнораспространенным раком шейки матки IIb-IIIb стадий 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% случаев. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии со злокачественными опухолями / Метод. рекомендации. – М., 1996. – 11 с.
 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. – Т. 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. – 464 с.

6 Мардынский Ю.С. Современные проблемы повышения эффективности лучевой терапии // V ежегодная Российская онкологическая конференция: Материалы, Москва, 27 октября – 2 ноября 2001 г. – 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., Pinedo H.M. et al. The effect of different routes of administration of 5-fluorouracil on thymidilate synthase inhibition in the rat // Europ. J. Cancer. – 1999. – N 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, N3. – P. 275-281

10 Maliev M., Bogatyrew M., Nechushkina J. Laser DNA – flow cytofluorometry in the differential diagnosis and prognosis of the cervix uteri cancer // Klin. Lab. Diagn. – 2005. – N8. – P. 40-43

11 Duenas-Gonzales A, Cetina L. et al. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer // Drugs. 2010. – N70. – P. 403-432

12 Duenas-Gonzales A, Zarba JJ, Patel F et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IYA carcinoma of the cervix // J Clin Oncol. – 2011. – N29. – P. 1678-1685

13 Santanam L, Hurkmans C, Metic S et al. Standardizing naming conventions in radiation oncology // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – N83. – P. 1344-1349

14 Levin V, Meghzi A, Izewska J, Tatsuzaki H. Improving cancer care. Increased need for developing countries // IAEA Bull. – 2011. – N43. – P. 25-32

15 [http://www.eaea.org/publications/Magazines/Bulletin/Bull432/article6.pdf] (September 2012, date last accessed)

16 Shibata K, Kajiyama H, Yamamoto E et al. Effectiveness of preoperative concurrent chemoradiation therapy (CCRT) for locally advanced adenocarcinoma of cervix // Eur J Surg Oncol 2009. – N35. – P. 768-772

ТҮЖЫРЫМ

Т.А. АБДЫЛДАЕВ, С.Ш. НАЙЗАБЕКОВА
 ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің Онкология ұлттық орталығы, Бішкек қ., Қырғыз Республикасы
ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫ АУРУЫНА ҰШЫРАҒАН НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕГЕНДЕ РАДИОМОДИФИЦИРЛЕУ МАҚСАТЫНДА ФТОРАФУРДЫ ҚОЛДАНУ
 Жатыр мойны обырына ұшыраған науқастардың көбеюі

радиациялық зақымдануды күшейтіп, қатерлі ісік радио-резистенттілігін азайтуға қабілетті кейбір цитостатиктердің радиомодифицирлеу қасиеттері қолданылатындай тиімді химия сәулесі терапиясының табылуын қажет етіп отыр.

Зерттеудің мақсаты. Радиомодификатор ретінде Фторафурды қолдану арқылы жатыр мойны маңына таралған обыры бар науқастарды химия сәулесі терапиясымен емдеу тиімділігінің клиникалық зерттелуі.

Материал және әдістері. Жатыр мойны обыры бар 52 науқастың химия сәулесі емін алғаннан кейінгі нәтижелері сарапталды, науқастар аурудың II–III сатысында болатын. Науқастарға радикалды курс жүргізілді, ол СПЛИТ курсы бойынша «Terabalt» (АГАТ-С) аппаратында сәулелік терапиямен ұштастырылған болатын.

Ішкі қуысқа гамма терапия «АГАТ-В» ЕОД – 10 Гр №3 + 7 Гр №1 аппаратында жүргізілді. Радиомодификатор ретінде Фторафур қолданылды, дозасы 400 мг, әр 12 сағат сайын қабылдау, жиынтықты түрде тәулігіне 800 мг. Аурудың клиникалық сатысы Халықаралық классификациялау көрсеткіштеріне (TNM) орай белгіленді. Құрамдастырып емдеу тиімділігі ДДҰ стандарт көрсеткіштеріне сай бағаланды, ол үшін клиникалық және ультрадыбысты әдістер пайдаланылды. Химиотерапияның уыттылығы ДДҰ стандарт көрсеткіштеріне орай бағаланды.

Нәтижелері және талқылауы. Ісіктің толық регрессиясы 36,6% науқаста білінді, жартылай регрессияланғаны 42,3%, тиімділіктің тұрақтандырылуы 19,2% және әсердің болмауы 1,9% науқаста білінді. Объективті тиімділік (толық және жартылай регрессиялардың жиілігі) науқастардың 78,9% байқалды. Уыттылық көріністері пациент әйелдердің жалпы жағдайына әсер еткен жоқ және EORTG шкаласы бойынша уыттылықтың 1-2 дәрежесінен асқан жоқ.

Қорытынды. Жатыр мойны маңына таралған обыры бар 2 және 3 сатыдағы науқастарды құрамдастырып емдеу үшін цитостатиктердің радиомодифицирлеуші қасиеттерін пайдалануға болады, олар ісіктегі деструктивті үрдістің күшеюіне ықпал етеді. Жатыр мойны маңына таралған обыры бар науқастарды сәулелі терапиямен қоса радиомодификатор ретіндегі Фторатурмен құрамдастырып емдеу бұл әдістің тиімділігінің аса жоғары екендігін көрсетіп отыр.

Негізгі сөздер: радиомодификатор, Фторафур, сәулелі терапия, жатыр мойны обыры.

SUMMARY

T.A. ABDYLDAEV, S.Sh. NAIZABEKOVA

National Oncology Centre (NOC), the Ministry of health of Kyrgyz Republic, Bishkek c., Kyrgyz Republic

TREATMENT OF CERVICAL CANCER PATIENTS USING RADIO MODIFICATION DRUG FTORAFUR

The wide distribution of cervical cancer patients makes us search for effective chemo and radio therapy by applying radio-modifying properties of some drugs with the ability to enhance radiation injury and reduce the radio-resistance of malignant tumors.

The aim of the study. Clinical study of the effectiveness of chemo and radio therapy for locally advanced cervical cancer patients by using Ftorafur as a radio modifier.

Material and methods. We analyzed the results of chemo and radio therapy for 52 of patients with cervical IIB–IIIB stage cancer. The patients underwent a radical course of combined radiotherapy SPLIT course on the device "Terabalt" (AGAT-S). Intracavitary gamma therapy was performed on the apparatus "AGAT-B" EOD – 10 gr No. 3 + 7 gr No. 1. Ftorafur was used as radio modifier at a dose of 400 mg orally every 12 hours, totally 800 mg a day. Clinical disease stage was established according to the criteria of the International classification (TNM). The effectiveness of the combined treatment was assessed according to the standard WHO criteria using clinical and ultrasonic methods. Toxicity of chemotherapy was assessed according to standard WHO criteria.

Results and discussion. Complete tumor regression was achieved in 36,6%, partial regression in 42,3%, stabilization effect in 19,2% and no effect was detected in 1,9% of patients. Objective effect (frequency of complete and partial regressions) was observed in 78.9% of patients. The toxicity did not affect the general condition of the patients and did not exceed I – II degree of toxicity on a EORTG scale.

Conclusion. Combined treatment of patients with locally advanced cervical cancer of IIB-III B stages is possible when using radio-modifying properties of drugs, which contribute to the destructive process in the tumor. Combined radiation therapy in combination with Ftorafur as radio modifier in patients with locally advanced cervical cancer shows a high efficiency of this method.

Key words: radio modifier, Ftorafur, radiation therapy, cervical cancer.

Для ссылки: Абдылдаев Т.А., Найзабекова С.Ш. Использование Фторафура с радиомодифицирующей целью при лечении больных раком шейки матки // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No10 (160). – P. 61-64

Статья поступила в редакцию 12.10.2015 г.

Статья принята в печать 19.10.2015 г.