

ОНКОЛОГИЯ

УДК 617.51.53 – 006.6 – 031 – 08: 615.28.849

© Л.Д. Красноперова, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов, Н.А. Муфазалова

Л.Д. Красноперова, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов, Н.А. Муфазалова НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОМУДЕКСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа*

В работе освещены непосредственные результаты химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком гортани и ротоглотки с применением в качестве радиомодификатора томудекса (ралтитрекседа). Использование томудекса позволяет значительно улучшить локальный контроль у больных с опухолями ротоглотки. Терапия имеет минимальный профиль токсичности и может применяться в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, рак головы и шеи, томудекс.

L.D. Krasnoperova, D.D. Sakaeva, F.F. Mufasalov, N.A. Mufasalova IMMEDIATE RESULTS OF SIMULTANEOUS CHEMIORADIAL THERAPY IN LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK TUMORS WITH TOMUDEX

In this work immediate results of chemioradial therapy in patients with locally advanced larynx and oral pharynx carcinoma with use of Tomudex (Raltitrexed) as a means of radiomodifier are illustrated. The use of Tomudex makes it possible to improve the local control in patients with oral pharynx carcinoma. The therapy has minimum toxicity and can be applied to outpatient clinic.

Key words: chemioradial therapy, head and neck tumors, Tomudex.

До настоящего времени лечение больных плоскоклеточным раком головы и шеи (РГШ) остается нерешенной проблемой, о чем свидетельствуют неудовлетворительные показатели общей выживаемости данных больных. По сводным статистическим данным 3-летняя выживаемость при III стадии составляет 33–52%, при IV стадии – 5–10,9% [1, 6].

Неудачи в терапии больных РГШ связаны в первую очередь с поздней выявляемостью заболевания, особенностями течения процесса (быстрый рост и метастазирование), трудностями излечения больных местнораспространенными формами рака III–IV стадий, удельный вес которых составляет 70–80% [1, 6].

При РГШ III–IV стадий лучевая терапия является ведущим, а зачастую и единственно возможным методом лечения, поэтому актуален дальнейший поиск путей повышения эффективности ее [2, 5]. Одним из способов повышения эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований в ближайшей перспективе является одновременное химиолучевое воздействие [3, 8]. Препараты, оказывающие цитостатический эффект при РГШ и наиболее широко используемые в сочетании с облучением, – это производные платины (цисплатин, карбоплатин), 5-фторурацил, блеомицин, метотрексат [4, 17].

Мы предприняли попытку улучшить результаты лечения больных местнораспространенным РГШ на основе нового варианта ра-

диомодификации, при котором в качестве радиосенсибилизатора использовался прямой ингибитор тимидилатсинтетазы – томудекс.

Томудекс является примером иного механизма подавления ключевого фермента, необходимого для синтеза предшественников пиримидина, без чего невозможна репликация ДНК. Как оказалось, томудекс, являясь аналогом тетрагидрофолатного кофактора, напрямую тормозит тимидилатсинтетазу, кроме того, торможение осуществляется продуктами его метаболизма после полиглутамации. Томудекс инкорпорируется в нуклеиновые кислоты. Остатки глутаминовой кислоты, входящей в состав томудекса, присоединяются к карбоксильным связям фолатов благодаря ферменту фолиполиглутаматсинтетазы. Полиглутаматы, образующиеся при метаболизме томудекса, остаются в клетках в течение более длительного периода, чем 5-фторурацил, подавляющее действие которого на тимидилатсинтетазу в 100 раз выше.

В качестве препарата сравнения применялся классический фторпиримидин 5-фторурацил, обладающий выраженным синхронизирующим эффектом и в течение многих лет использующийся в качестве радиосенсибилизатора при лечении опухолей головы и шеи [9, 20].

В исследование было включено 184 первичных больных РГШ, находившихся на лечении в клинике радиологии РКОД с 2000 по 2003 г. В связи с отказом от хирургическо-

го лечения или неоперабельностью процесса всем больным проведено только консервативное лечение.

Исследование было проспективным и рандомизированным, отбор больных проводили в соответствии с критериями включения «сплошным» методом в репрезентативные сроки (не менее 36 месяцев). Рандомизацию в исследуемые группы проводили «слепым» методом (случай / контроль).

Больные были разделены на 3 группы: пациентам 1-й группы (контроль) (62 больных) проводилась дистанционная гамма-терапия (ДГТ), во 2-й группе (61 больной) в качестве радиосенсибилизатора использовали 5-фторурацил: препарат назначали в течение 5 дней ежедневно в разовой дозе 500 мг/м² с 1-го дня облучения, в 3-й группе (61 больной) в качестве радиосенсибилизатора применялся томудекс в дозе 3 мг/м² в 1-й и 22-й дни за 1 час до облучения. Всем пациентам проводили радикальную дистанционную гамма-терапию по стандартным методикам в классическом режиме распределения дозы во времени.

Распределение больных по группам проводилось с учетом наиболее важных в прогностическом плане факторов: пола, возраста, размера первичной опухоли, ее морфологии, наличия пальпируемых узлов на шее.

Большинство пациентов, вошедших в исследование, были лицами мужского пола (83,8% в 1-й, по 83,6% во 2- и 3-й группах). Средний возраст больных в контрольной группе составил 53,5±11,5 года, во 2-ой– 55±10,7, в 3-й– 52±12,3 года.

Морфологическая характеристика опухолей в группах сходная: плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки. Абсолютному большинству больных была установлена стадия заболевания T3N0M0, либо T1-3 N1M0 (79% в контрольной группе, 77% - во 2-й, 75,4% - в 3-й группе).

Метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены в 1-й группе у 53% больных, во 2-й у 65%, в 3-й у 58%, несмещаемый характер или контралатеральное расположение были соответственно у 38, 43 и 40,5%.

Первой из наиболее важных характеристик проводимой терапии стала оценка непосредственных результатов лечения – локальный контроль над процессом. Степень регрессии опухоли оценивали в течение трех месяцев после завершения радикальной радиохимиотерапии (срок для максимальной реализации противоопухолевого эффекта лучевой терапии).

В группе пациентов, получавших в качестве радиосенсибилизатора томудекс, общая частота положительных объективных ответов (ПЭ+ЧЭ) составила 83,6%, получавших 5-фторурацил – 77,0%, в контрольной– 66,1%, что достоверно хуже по сравнению с обеими группами радиомодификации.

Не наблюдалось ответа на терапию в группе получавших томудекс у 8 (13,1%); 5-фторурацил – у 12 (19,6%), в контрольной группе – у 16 (25,8%) больных.

Как следует из табл. 1, прогрессия заболевания отмечена у 4 пациентов в группах радиомодификации (по 3,2%) и у 5 больных контрольной группы – 8,1% соответственно.

Таблица 1
Непосредственные результаты химиолучевого лечения больных раком головы и шеи

Группы исследования	Число больных	Эффективность лечения			
		ПЭ	ЧЭ	Э	р
Лучевая терапия + томудекс	61	12 (19,6%)	39 (63,9%)	8 (13,1%)	2 (3,2%)
Лучевая терапия + 5 ФУ	61	11 (18,0%)	36 (59,0%)	12 (19,6%)	2 (3,2%)
Контрольная	62	10 (16,1%)	31 (50,0%)	16 (25,8%)	5 (8,0%)

*Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4: ПЭ – полный эффект; ЧЭ – частичный эффект; БЭ – без эффекта; Пр. – прогрессирование заболевания.

Решающее значение для реализации эффекта терапии имело анатомическое расположение опухоли.

Локальный контроль у больных раком гортани был выше, чем у больных с опухолями ротоглотки. Так, в группе пациентов, получавших в качестве радиосенсибилизатора томудекс, общая частота положительных объективных ответов (ПЭ+ЧЭ) составила 91,4%, получавших 5-фторурацил– 87,5%, в контрольной– 85,3% (табл. 2).

Таблица 2
Непосредственные результаты химиолучевого лечения больных раком гортани

Группы исследования	Число больных	Эффективность лечения			
		ПЭ	ЧЭ	БЭ	Пр
Лучевая терапия + томудекс	35	7 (20,0%)	25 (71,4%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)
Лучевая терапия + 5 ФУ	32	6 (18,7%)	22 (68,7%)	3 (9,3%)	1 (3,1%)
Лучевая терапия	34	7 (20,5%)	22 (64,7%)	3 (8,8%)	2 (5,8%)

Не наблюдалось ответа на терапию в группе больных, получавших томудекс, у 2 (5,7%); 5-фторурацил – у 3 (9,7%), в контрольной группе – у 3 (8,8%) больных. Прогрессия заболевания отмечена у 2 пациентов в группах радиомодификации (2,9% и 3,1% соответственно) и у 2 (5,9%) больных в контрольной группе.

Таким образом, самостоятельная лучевая терапия у больных раком гортани позво-

ляет достичь достаточного клинического эффекта, включение радиосенсибилизаторов не усиливает локальный контроль [12].

Иная картина наблюдается у больных с опухолями ротоглотки. Самостоятельная лучевая терапия позволяет достигнуть положительного ответа лишь у 43,9% пациентов (табл. 3.). Включение в программы терапии цитостатиков обеспечивает повышение ее эффективности. Так, в группе больных, получавших томудекс, общая частота положительных ответов достигла 69,2%, а в группе получавших 5-фторурацил – 65,6%.

Таблица 3
Непосредственные результаты химиолучевого лечения больных раком ротоглотки

Группы исследования	Число больных	Эффективность лечения			
		ПЭ	ЧЭ	БЭ	Пр.
Лучевая терапия + томудекс	26	5 (19,2%)	13 (49,9%)	7 (26,9%)	1 (3,8%)
Лучевая терапия + 5 ФУ	29	5 (17,2%)	14 (48,3%)	9 (31,0%)	1 (3,4%)
Лучевая терапия	28	3 (10,7%)	9 (32,1%)	13 (46,4%)	3 (10,7%)

Частота и выраженность клинических ответов зависели и от стадии заболевания. Так, у пациентов с III стадией заболевания, получавших в качестве радиосенсибилизатора томудекс, общая частота положительных объективных ответов (ПЭ+ЧЭ) составила 89,1%, получавших 5-фторурацил – 80,8%, в контрольной – 73,1%, что достоверно хуже по сравнению с обеими группами радиомодификации (табл. 4).

Таблица 4
Непосредственные результаты химиолучевого лечения больных раком головы и шеи III стадии

Группы исследования	Число больных	Эффективность лечения			
		ПЭ	ЧЭ	БЭ	Пр.
Лучевая терапия + томудекс	46	10 (21,7%)	31 (67,4%)	4 (8,6%)	1 (2,1%)
Лучевая терапия + 5 ФУ	47	10 (21,2%)	28 (59,5%)	8 (12,7%)	1 (2,1%)
Контрольная	49	9 (18,3%)	27 (55,1%)	10 (20,4%)	3 (6,1%)

Не наблюдалось ответа на терапию в группе больных, получавших томудекс, у 4 (8,6%); 5-фторурацил – у 8 (17,0%), в контрольной группе – у 10 (20,4%) больных.

Как следует из табл. 4, прогрессия заболевания отмечена в группах радиомодификации по 1 пациенту (2,1% и 2,1% соответственно), а у больных, получавших только лучевую терапию – в 3 случаях (6,1%).

В группе пациентов с IV стадией заболевания, получавших в качестве радиосенсибилизатора томудекс, частота положительных объективных ответов (ПЭ+ЧЭ) составила 66,6%, получавших 5-фторурацил – 64,2%, в контрольной – 38,4%, что достоверно хуже по

сравнению с обеими группами радиомодификации. Не наблюдалось ответа на терапию в группе больных, получавших томудекс, у 4 (26,6%), 5-фторурацил – у 4 (28,6%), а в контрольной группе – у 6 (46,1%) больных.

Прогрессия заболевания отмечена в обеих группах радиомодификации: у 1 (6,6%) больного, получавшего 5-фторурацил; у 1 (7,14%) больного, получавшего томудекс, в контрольной группе – у 2 (15,3%) больных.

Сравнительный анализ представленных данных свидетельствует, что результативность противоопухолевого лечения у больных III стадии оказалась выше, чем у пациентов IV стадии заболевания [11].

Гораздо более важным является то обстоятельство, что внутри каждой из исследованных групп пациентов соответствующей стадии заболевания, получавших радиосенсибилизаторы, статистически значимых различий в частоте положительного эффекта не было ($p>0,05$), однако у пациентов III стадии заболевания наблюдалась тенденция к усилению локального контроля при назначении томудекса. Результаты терапии в контрольной группе были достоверно хуже.

Проводимая терапия сопровождалась умеренно выраженными (I–II степени) проявлениями токсичности (преимущественно гематологической и гастроинтестинальной).

В группе больных, получавших 5-фторурацил, чаще регистрировалась лейкопения, стоматит (преимущественно I степени, однако, в 6,4% случаев – 2 степени) и диареи (23,0% против 9,8% в группе пациентов, получавших томудекс).

В группе больных, получавших томудекс достоверно чаще наблюдались гранулоцитопения, анемия и диспептические явления: анорексия I степени и рвота I степени, повышение уровня печеночных ферментов. Следует отметить, что повышение уровня трансаминаз – один из видов дозолимитирующей токсичности ралтитрексида. Однако в нашем исследовании уровень гиперферментемии не превышал 5 ВГН, и лишь у 1 больного подъем превысил этот предел (в анамнезе у пациента был вирусный гепатит).

У пациентов, получавших в качестве радиосенсибилизатора томудекс, достоверно чаще отмечались головная боль и астенический синдром.

Таким образом, тяжелых проявлений токсичности в группах не отмечалось. Развившиеся осложнения были вполне переносимы, их развитие не нарушило тайминг проводимой лучевой терапии.

Нами проведена оценка частоты и тяжести ранних лучевых реакций и повреждений у больных местнораспространенным РГШ в процессе курса дистанционной гамма-терапии в основных группах (группы, где использовались радиомодификаторы) и в аналогичные сроки – в контрольной [15].

Реакция нормальных тканей на лечение была умеренно выраженной, чаще проявлялась явлениями сухого эпидермита. Со стороны слизистых оболочек чаще наблюдался катаральный эпителиит: у 64,0% больных, получавших томудекс, у 62,6% - получавших 5-фторурацил, и у 58,0% – в контрольной груп-

пе; островковый эпителиит развился у 26,3%, 28,0% и 23% больных соответственно. Сливной эпителиит развился у 2 больных из контрольной группы и получавших томудекс и у 1 больного из группы, где в качестве радиосенсибилизатора использовался 5-фторурацил. Это совпадает в целом с данными литературы [10, 19].

Таким образом, включение томудекса в программы лучевой терапии, значительно улучшает локальный контроль у больных с опухолями ротоглотки [11, 14]. Терапия имеет минимальный профиль токсичности и может быть применена в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Б.М. Сравнительная оценка эффективности лучевого и химиолучевого лечения место распространенного рака носоглотки III-IV стадии заболевания / Б.М. Алиев, А.М. Гарин, Э.Ш. Кошалиев // Мед. радиология.- 1987.- № 7.- С. 25-30.
2. Билетов Н.Н. О качестве жизни онкологических больных после радикального лечения / Н.Н. Билетов, Е.В. Демин, В.А. Чулкова // Вопр. онколог.-1989.- № 6.- С. 643-648.
3. Бердов В.А. Результаты и перспективы предоперационного облучения опухолей / В.А. Бердов, П.П. Фирсова, В.Н. Дунчик // Мед. радиол.- 1987.- № 9.- С. 50-55.
4. Бяхов М.Ю. Эффективность комбинации таксола и карбоплатины на первом этапе комплексного лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / М.Ю. Бяхов, А.С. Калмыкова, Н.Х. Шацкая // Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов.- 2000.- Т. 2.- С. 274- 277.
5. Важенин А.В. Практические аспекты сочетано-лучевого лечения рака органов ротовой полости / А.В. Важенин, Н.А. Абдуллина // Мед. радиол.- 1988.- № 10.- С. 45-49.
6. Возный Э.К. Современные методы радикального лечения рака орофарингеальной области III-IV стадии / Э.К. Возный, М.Ю. Бяхов, М.И. Гарбузов // Новое в онкол.- 1997.- № 2.- С. 155-161.
7. Возный Э.К. Комплексное лечение рака орофарингеальной области III-V стадий с использованием на первом этапе химиотерапии препаратов 5-фторурацил и платидиам: метод. реком. / Э.К. Возный, Н.Ю. Добровольская.- М., 1995.- С. 6- 8.
8. Воробьев Ю.И. Расщепленный курс гамма-терапии в ее сочетании с химиотерапией у больных с поздними стадиями злокачественных опухолей головы и шеи / Ю.И. Воробьев, М.И. Гарбузов // Мед. радиол.- 1976.- Т. 21, № 7.- С.3-8.
9. Карасева В.В. Комбинированная химиотерапия плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки: Автореф. дис ... д-ра. мед. наук.- М., 1998.- 43 с.
10. Карасева В.В. Химиотерапия плоскоклеточного рака полости рта и глотки // Акт. вопр. онкол.- 1996.- С. 188-190.
11. Киселева Е.С. Применение модификаторов при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями / Е.С. Киселева, С.Л. Дарьялова, В.А. Квасов // Мед. радиол.- 1986.- № 2.- С. 17-21.
12. Козин С.В. Значение размера опухолей при лучевой терапии с применением модификаторов / С.В. Козин, А.В. Фурманчук // Мед. радиол.- 1990.- № 5.- С. 49-55.
13. Adelstein D.J. Treatment of head and neck cancer: the role of chemotherapy / D.J. Adelstein, E.N. Tan, P. Lavertu // Crit. Rev. Oncol. Hematol.- 1996.- № 24.- P. 97-116.
14. Adelstein D.J. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer / D.J. Adelstein, L. Yi, G.L. Adams // J. Clin. Oncol.- 2003.- № 21.- P. 92-98.
15. Al-Sarraf M. Chemo-radiotherapy vs. radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099 / M. Al-Sarraf, M. Blanc, P.G.S. Giri // J. Clin. Oncol.- 1998.- Vol. 16.- P. 1310-1317.
16. Al-Sarraf M. Phase III study comparing sequential chemotherapy (HT) and radiotherapy (RT) to RT for resected and negative margins squamous cell carcinoma of the head and neck: intergroup study

- #0034 / M. Al-Sarraf, C.B. Scott, R. Ahmad // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.- 1992.- P. 11.
17. Biakhov M. A randomized phase II trial of Таксотер (TXT) with cisplatin (CDDP) or TXT with 5-fluorouracil (5FU) in patients (pts) with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Biakhov, P. Shah, J. Betka // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.- 2000.- Vol. 19.- P. 419a.
18. Canetta R. Carboplatin: current status and future prospects / R. Canetta, K. Bragman, L. Smaldone // Cancer Treat. Rev.- 1988.- Vol. 15 (suppl. B).- P. 17.
19. Clavel M. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and vincristine with or without cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Clavel, F. Cognetti, P. Dodian // Cancer.- 1987.- Vol. 60.- P. 1173.
20. Colevas A.D. A phase II trial of palliative docetaxel+5-fluorouracil for squamous-cell cancer of the head and neck / A.D. Colevas, S. Adak, P.C. Amrein // Ann. Oncol.- 2000.- Vol. 11.- P. 535-539.

УДК 616.831-006.494-089.168.1-08-059:615.28.849

© А.Ю. Штефан, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов

А.Ю. Штефан, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕНИПОЗИДА В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ
 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

С целью повышения эффективности комбинированной терапии больных злокачественными глиомами авторами предложено применение в схемах послеоперационной лучевой терапии цитостатика тенипозид.

Результаты исследования показали, что использование тенипозид в качестве радиомодификатора эффективно, не требует дополнительных затрат и весьма перспективно для дальнейшего изучения. Простота применения цитостатика и низкий профиль его токсичности позволяют проводить лечение в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: злокачественные глиомы, лучевая терапия, химиолучевое лечение, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитомы анапластическая астроцитомы, глиобластома.

A.Y. Shtefan, D.D. Sakaeva, F.F. Mufazalov
**EFFECTIVENESS OF TENYPOSIDE IN CHEMORADIOTHERAPY
 OF MALIGNANT GLIOMA**

Results stay unsatisfactory in spite of modern strategy of patients treatment with malignant supratentorial glioma based on high technology of surgical, radial and also medicinal treatment. Application of tenyposide's cytostatic agent in circuitry of postoperative radiotherapy was suggested by the authors for the purpose of effectiveness increase of patients' combined therapy with malignant glioma.

Findings of investigation showed that use of tenyposide as radiomodifier is effective, safe, well withstood, it doesn't demand any additional spending except the cost of medicine itself and it's highly perspective for further inquiry. Usability of cytostatic agent and low profile of its toxicity allow to carry out out-patient treatment.

Key words: malignant glioma, chemo radiotherapy, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma, radiotherapy.

Лечение истинно злокачественных глиом (ЗГ) головного мозга остается неблагоприятным делом и очень серьезной проблемой в современной нейроонкологии. Отмечается повсеместная и неуклонная тенденция к увеличению показателей заболеваемости и смертности. В России по некоторым прогнозам заболеваемость в ближайшее время составит 127 тыс. новых случаев в год [3]. Пик заболеваемости приходится на активный работоспособный возраст, а отдаленные результаты лечения по-прежнему весьма удручающие.

Современная стратегия лечения основана на междисциплинарном подходе и включает хирургическое вмешательство, лучевую и лекарственную терапию [3]. Основным методом лечения остается комбинированный, ко-

гда по возможности сочетается максимально радикальная операция и, как правило, лучевая терапия (ЛТ) в радикальных дозах. Средняя продолжительность жизни после комбинированного лечения у пациентов с анапластическими астроцитомами составляет 24 месяца, у пациентов с глиобластомами – 8-10 месяцев [3, 4]. Причины низкой эффективности лечения этой группы опухолей носят двоякий характер. С одной стороны, тотальное удаление глиомы затруднено вследствие глубокой микроинвазии опухоли в жизненно важные центры. С другой стороны, глиомы III-IV степени злокачественности обладают низкой радиочувствительностью, и послеоперационная ЛТ не позволяет добиться летального повреждения клеток, формирующих остаток опухоли