

УДК 616.146-006.6-08

ПОИСК ПУТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Ш. Найзабекова, Т.А. Абдылдаев

Проанализирован режим комбинированной химиотерапии цисплатин + 5-фторурацил с включением нового противоопухолевого препарата Арглабин. Отмечена высокая эффективность в лечении больных местнораспространенным раком шейки матки.

Ключевые слова: химиотерапия; рак шейки матки; Арглабин.

SEARCH FOR WAYS TO IMPROVE THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

S.Sh. Naizabekova, T.A. Abdylidaev

The article analysed the use of combination chemotherapy cisplatin and 5-fluorouracil with the inclusion of a new anticancer drug Arglablin. High efficacy in the treatment of locally advanced cervical cancer is noted.

Keywords: chemotherapy; cervical cancer; Arglablin.

Рак шейки матки является одной из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов, а также он – основная причина смерти от онкогинекологической патологии в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире раком шейки матки заболевают более 500 тыс. женщин (79 % из них из развивающихся стран) и около 200 тыс. женщин умирают от этого заболевания [1].

В Кыргызстане заболеваемость раком шейки матки за период 2000–2005 гг. значительно выросла и составила 22,0 %. Показатель заболеваемости на 100 тыс. женского населения – 6,9, что в абсолютных числах составило 351. Доля злокачественных новообразований раком шейки матки максимальна в возрасте от 15 до 39 лет (18,6 %), средний возраст больных 52,4 года. В возрасте 40–54 года она составляет 8,9 %, занимая 2-е место после рака молочной железы [1].

Последние 20–30 лет интенсивно изучаются возможности химиотерапии в лечении рака шейки матки, но ее роль до сих пор окончательно не определена по сравнению с хирургическим и лучевым методами. За последние десятилетия при плоскоклеточном раке шейки матки отмечено более 50 химиопрепаратов. Из них около 20 % показали эффективность в пределах 15 % и выше, но широкое практическое применение получили только некоторые из них [2].

Современная химиотерапия, как известно, не располагает универсальными средствами, селективно ингибирующими опухолевый процесс. Так, например, химиотерапия пока малоэффективна при таких наиболее распространенных опухолях, как рак толстой кишки, желудка, легкого, пищевода, рак шейки матки. Причиной этого могут быть врожденная и приобретенная лекарственная резистентность, другие факторы. Поэтому современные исследования сосредоточены на поиске новых терапевтических подходов, создании более специфичных и эффективных противоопухолевых препаратов с отличным от существующих механизмом действия [3].

Одним из перспективных классов растительных соединений в плане создания на их основе новых противоопухолевых препаратов являются сесквитерпеновые лактоны, что связано, во-первых, с их структурными особенностями, а во-вторых, с относительной доступностью данных природных соединений. Общим признаком сесквитерпеновых лактонов, обладающих цитотоксической и противоопухолевой активностью, является их способность ингибировать синтез ДНК [3, 4].

Растения семейства Asteraceae L., произрастающие в Казахстане, являются основными источниками сесквитерпеновых лактонов. В результате проведенных исследований было обнаружено, что эндемичное растение Центрального Казахстана по-

лынь гладкая – *Artemisiaglabella* Kar. Et Kir. – является источником лактона арглабина, содержание которого в растении достигает 1,5 % (в пересчете на вес сухого сырья).

Было доказано, что противоопухолевое действие Арглабина связано с селективным конкурентным ингибированием фарнезилпротеинтрансферазы, участвующей в процессе онкогенных Ras-белков. Данными исследованиями выявлено, что Арглабин в дозах 3–5 мкг/мл ингибирует экспрессию Ras-генов и снижает содержание АТФ в опухолевых клетках [4].

Рандомизированные клинические испытания, проведенные на 356 больных, показали эффективность препарата при монотерапии и в комбинации с полихимиотерапией при лечении первичного рака печени, рака молочной железы, легких и яичников. Установлено, что Арглабин улучшает переносимость химиотерапии, улучшает прогноз и исход болезни. При использовании Арглабина осложнения гематологического и негематологического характера регистрировались только в 5–7 % случаев [4, 5].

Уникальность препарата Арглабин обусловлена еще и тем, что он обладает селективным действием в отношении опухолевых тканей, не повреждая при этом здоровые ткани. Арглабин накапливается в печени, селезенке, скелетной мускулатуре и проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат при выраженной эффективности не оказывает токсических и побочных эффектов [5].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии рака шейки матки в стандартной комбинации (цисплатин + 5-фторурацил) с добавлением нового противоопухолевого препарата Арглабин.

Материал и методы исследования. Материалом представленного проспективного исследования послужили данные 38 больных местнораспространенным раком шейки матки IIб–IIIб стадии, получивших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии Национального центра онкологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Новый противоопухолевый препарат Арглабин впервые был изучен в условиях отделения химиотерапии НЦО. Согласно условиям клинического протокола, больные не должны были получать никакого предшествующего лечения. В исследование были включены больные с впервые установленным диагнозом “рак шейки матки”, II–III стадией заболевания, морфологическим подтверждением диагноза, в возрасте от 30 до 75 лет, WHO performance status 0-2 (Индекс по шкале Карновского не менее 80 %). В исследовании не включались больные, имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на полынь.

Возраст больных составил 30–63 года, медиана – 46,5 года. Морфологическая структура опухоли была представлена в основном плоскоклеточным неороговевающим вариантом – 37 больных (97,3 %) и умеренно дифференцированной аденокарциномой – 1 пациентка (2,6 %). Степень дифференцировки опухоли была определена у всех 38 больных, из них умеренно дифференцированная опухоль у 35 (92,2 %) и высокодифференцированная у 3 (7,8 %). Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

На I этапе всем больным проведена неoadъювантная химиотерапия: цисплатин – 75 мг/м² внутривенно капельно 1-й день с предварительной гидратацией; 5-фторурацил – 500 мг/м² внутривенно 1-й, 2-й, 3-й, 4-й дни – 2–3 курса с трехнедельным перерывом; Арглабин – 240 мг внутривенно с 1-го по 7-й день. На II этапе по окончании курсов неoadъювантной химиотерапии через 1–2 недели проводилась лучевая терапия на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования.

Таблица 1 – Общая характеристика больных

Число больных	38 (100 %)
Возраст (медиана), лет	30–63 (46,5)
Общее состояние по ВОЗ:	
0	19 (50,0 %)
1	13 (34,3 %)
2	6 (15,7 %)
Гистологическое строение опухоли	
Плоскоклеточный неороговевающий	37 (97,3 %)
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	1 (2,7 %)
Стадия заболевания:	
IIб	18 (47,4 %)
IIIа	1 (2,6 %)
IIIб	19 (50,0 %)

Клиническая стадия заболевания была уточнена в соответствии с критериями Международной классификации (TNM), согласно которой число больных со IIб стадией составило 18 (47,4 %), с IIIб стадией – 19 (50,0 %) и IIIа стадией – 1 (2,6 %) больных. 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 оценивалась также по стандартным критериям ВОЗ.

Результаты исследования. Всего 38 больным проведено 88 курсов химиотерапии, в среднем 2, 3 курса. Из них один курс неoadъювантной химио-

Таблица 2 – Эффективность комбинированной терапии больных раком шейки матки

Схема химиотерапии	Число больных, n	Эффективность (ВОЗ)			
		полная регрессия (%)	частичная регрессия (%)	стабилизация (%)	отсутствие эффекта (%)
5-фторурацил + цисплатин + Арглабин	38 (100 %)	19 (50,0 %)	8 (21,1 %)	2 (5,3 %)	9 (23,6 %)

терапии получили 2 больных (5,3 %), 2 курса – 22 (57,9 %) и 3 курса химиотерапии – 14 больных (36,8 %). Сроки наблюдения за больными составили от 2-х до 88 мес., медиана наблюдения – 17,2 мес.

В результате проведенного лечения полная регрессия опухоли наблюдалась у 19 больных (50,0 %), частичная регрессия – у 8 (21,1 %), стабилизация эффекта – у 2 (5,3 %) и отсутствие эффекта отмечено у 9 пациенток (23,6 %). Объективный эффект (частота полных и частичных регрессий) достигнут у 27 больных, что составило 71,1 %.

Токсичность режима была оценена во всей группе больных, основным видом токсичности явились гастроинтестинальные проявления в виде тошноты и рвоты 1–2 степени у 32 (84,2 %), 3–4 степени – у 6 (15,8 %). Гематологическая токсичность в виде умеренной анемии (1–2 степень – у 15 (39,5 %), лейкопении – у 9 (23,6 %) больных. Случаев фебрильной нейтропении не отмечено. Побочные проявления после введения Арглабина сопровождалась у больных чувством горечи во рту, вкусом полыни. Практически всем больным проводилась сопроводительная терапия с включением препаратов, обладающих антиэметогенными свойствами. Следует отметить, что все побочные действия носили обратимый характер, ни одна больная не умерла от токсических проявлений цитостатической терапии.

Таким образом, данный режим комбинированной химиотерапии с включением цисплатина + 5-фторурацила и нового противоопухолевого препарата Арглабин с последующей радикальной сочетанной лучевой терапией оказался достаточно высокоэффективным (таблица 2). Объективный эффект составил 71,1 % (при 50 % полных и 21,1 % частичных регрессий). Основной лимитирующей токсичностью явилась гематологическая (I–II ст.)

и гастроинтестинальная (I–II ст.). Все побочные эффекты носили обратимый характер и корректировались в процессе проводимой химиотерапии на фоне сопроводительной терапии. Данный режим можно использовать в амбулаторных условиях [6, 7].

Литература

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2007. Т. 18. № 2 (прил. 1).
2. Морхов К.Ю. Рак шейки матки: лекции по онкогинекологии / К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов; под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова, проф. В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной. М.: Мед-пресс-информ, 2009.
3. Адекенов С.М. Перспективы производства и применения нового оригинального противоопухолевого препарата Арглабин / С.М. Адекенов // Сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. Караганда, 2002. С. 12–24.
4. Рахимов К.Д. Доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата Арглабин / К.Д. Рахимов // Сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. Караганда, 2002. С. 36–40.
5. Мусулманбеков К.Ж. Результаты клинических испытаний препарата Арглабин / К.Ж. Мусулманбеков // Сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. Караганда, 2002. С. 46–51.
6. Abdyldaev T., Naizabekova S. Arglablin in combined therapy of local-spread cervical cancer // CME J. of gynecologic oncology. 2010. V. 15. P. 7.
7. Абдылдаев Т.А. Арглабин в комбинированной терапии местнораспространенного рака шейки матки / Т.А. Абдылдаев, С.Ш. Найзабекова, С.М. Адекенов // Российский биотерапевтический журнал. М., 2010. № 2. С. 39.