

Найзабекова С.Ш., Абдылдаев Т.А.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Найзабекова С.Ш., Абдылдаев Т.А.

**ЖАТЫН МОЮНЧАСЫНЫН ЗАЛАЛ ШИШИГИН ДАРЫЛООНУН ЖАҢЫ
ЫКМАЛАРЫ**

S.Sh. Naizabekova, T.A. Abdylidaev

NEW APPROACHES IN THERAPY OF CERVICAL CANCER

УДК: 616 - 066.6 - 085.277.3

Комбинированная химиотерапия в режиме цисплатин + 5 фторурацил с добавлением нового противоопухолевого препарата Арглабин показала достаточно высокую эффективность в лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. Объективный эффект составил 71,1 %.

Ключевые слова: химиотерапия, рак шейки матки, арглабин

Жатын моюнчасынын залал шишигин цисплатин + 5 фторурацил жана жаңы шишике каршы дары Арглабин бириктирилген химиотерапия ыкмасы менен дарылоо өзүнүн жогорку эффективдүүлүгүн көрсөтө алды. Объективдүү эффект 71,1 пайызга жетти.

Кезгизги сөздөр: химиотерапия, жатын моюнча шишик, арглабин

The use of combination chemotherapy cisplatin and 5 fluorouracil with the inclusion of a new anticancer drug Arglabin showed relatively high efficacy in the treatment of locally advanced cervical cancer. Objective response was 71,1%.

Key words: chemotherapy, cervical cancer, arglabin

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. По показателю смертности эта патология занимает второе место среди онкологических заболеваний у женщин, уступая первенство раку молочной железы. Согласно данным Международного агентства по изучению проблем рака соотношение смертность/заболеваемость рака шейки матки в 2002 году составляло 55% (2). Ежегодно в мире раком шейки матки заболевают более 500 000 женщин (79% из них из развивающихся стран) и около 200 000 женщин умирают от этого заболевания [5].

В Кыргызстане заболеваемость раком шейки матки за период с 2000-2005 г значительно выросла и составила 22,0 %. Показатель заболеваемости на 100 тыс. женского населения 6,9, что в абсолютных числах составило 351. В возрасте 40-54 лет она составляет 8,9%, занимая 2-е место после рака молочной железы [5].

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. Более 50 химиопрепаратов были оценены за последние десятилетия при плоскоклеточном раке шейки матки. Из них около 20% показали эффективность в пределах 15% и выше, но широкое практическое применение получили только некоторые [4]. Поэтому современные исследования сосредоточены на поиске новых терапевтических подходов, создании более специфичных и эффективных противоопухолевых препаратов с отличным от существующих механизмом действия [1].

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 [1,6].

Растения семейства Asteraceae L., произрастающие в Казахстане, являются основными источниками сесквитерпеновых лактонов. В результате проведенных исследований было обнаружено, что эндемичное растение Центрального Казахстана полынь гладкая – *Artemisiaglabella* Kar. EtKir. – 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 [6].

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 [6,7].

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 [7].

Цель исследования – оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии рака шейки матки в стандартной комбинации (цисплатин + 5 фторурацил) с добавлением нового противоопухолевого препарата арглабин.

Материал и методы исследования: Новый противоопухолевый препарат «Арглабин» впервые был изучен в условиях отделения химиотерапии Национального центра онкологии в рамках международного клинического протокола. В исследование были включены 38 больных с местнораспространенным раком 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%). Согласно условиям клинического протокола больные не должны были получать никакого предшествующего лечения. В исследование не включались больные, имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на полынь.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика больных

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

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

Возраст больных составил от 30-63 лет, медиана 46,5 лет. Морфологическая структура опухоли была представлена в основном плоскоклеточным неороговевающим вариантом – 37 больных (97,3%) и умеренно дифференцированная аденокарцинома – 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%).

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 больная (2,6%). 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 оценивалась также по стандартным критериям ВОЗ.

Результаты исследования:

Всего 38 больным проведено 88 курсов химиотерапии, в среднем 2,3 курса. Из них 1 курс неоадьювантной химиотерапии 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 месяцев, медиана наблюдения – 17,2 месяцев.

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%.

Таблица 2 - Эффективность комбинированной терапии больных раком шейки матки

Схема химиотерапии	Число больных	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%)

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.

Заключение

Проведенное исследование показало, что данный режим комбинированной химиотерапии с включением цисплатина + 5 фторурацила и нового противоопухолевого препарата Арглабин с последующей радикальной сочетанной лучевой терапией оказался достаточно высокоэффективным. Объективный эффект при этом составил 71,1% (при 50% полных и 21,1% частичных регрессий). Основной лимитирующей токсичностью явились гематологическая (I - II ст.) и гастроинтестинальная (I - II ст.). Все побочные эффекты носили обратимый характер и корректировались проводимой сопроводительной терапией. Следует отметить, что данный режим можно использовать в амбулаторных условиях.

Таким образом, дальнейшие перспективы улучшения результатов лечения больных РШМ основаны в совершенствовании компонентов комбинированного лечения и химиолучевой терапии.

Высокая эффективность сочетания стандартных программ химиотерапии с новыми препаратами, возможно, позволит улучшить результаты лечения пациенток РШМ.

Литература

1. Адекенов С.М. Перспективы производства и применения нового оригинального противоопухолевого препарата «Арглабин». Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. Караганда, 2002 С.12-24.
2. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К. Местнораспространенный рак шейки матки проблемы диагностики и лечения//Казанский мед.журн.-2007.-Т.88№6.-С.627-630.
3. Абдылдаев Т.А., Найзабекова С.Ш., Адекенов С.М. Арглабин в комбинированной терапии местнораспространенного рака шейки матки // Российский биотерапевтический журнал М., 2010, №2.С.39
4. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Рак шейки матки. Лекции по онкогинекологии Под редакцией академика РАН И РАМН Давыдова М.И., профессора Кузнецова В.В., Нечушкиной В.М. Москва «Медпресс-информ» 2009
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина, т.18. № 2 (прил.1), 2007.
6. Рахимов К.Д. Доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата «Арглабин». Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. Караганда, 2002 С.36-40.
7. Мусулманбеков К.Ж. Результаты клинических испытаний препарата «Арглабин». Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. Караганда, 2002 С.46-51.
8. Abdyldaev T., Naizabekova S. Arglabin in combined therapy of local-spread cervical cancer// СМЕ J. of gynecologic oncology. 2010. V.15.p.7

Рецензент: д.м.н., профессор Шаимбетов Б.О.