



Н. Г. СЕМИКОЗ

*Н. Г. Семикоз, заведующая радиологическим отделом
ККЛПУ «Донецкий областной противоопухолевый центр»,
главный внештатный специалист МЗ Украины по лучевой
терапии, член-корреспондент НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор*



Н. А. ЛИЧМАН

*Н. А. Личман, врач-радиолог радиологического отдела
ККЛПУ «Донецкий областной противоопухолевый центр»*

Применение фторафура в потенцировании лучевой терапии опухолей головного мозга

Введение

Опухоли головного мозга составляют 1,4–2,3 % от общего числа онкологических заболеваний. Частота заболеваемости первичными опухолями головного мозга варьирует от 4 до 15 на 100 000 населения в разных странах. Согласно данным Национального канцер-регистра Украины, заболеваемость первичными злокачественными опухолями головного мозга в 2010 г. составила 5,3 при смертности 3,7 на 100 000 населения. Не прожили и одного года 51,3 % из впервые заболевших пациентов.

В структуре первичных опухолей головного мозга преобладают глиомы — 50–55 %. Злокачественные глиомы — мультиформная глиобластома, анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоастроцитома — являются наиболее распространенными инфильтративными первичными опухолями головного

мозга. На оболочковые опухоли (менигиомы) приходится 25 %, на невриномы — 6–7 %, аденомы гипофиза — 6 %, сравнительно редко встречаются другие гистологические варианты. Основной проблемой детской нейроонкологии остаются эмбрионные опухоли (медуллобластомы), которые также встречаются и у взрослых [1, 3, 5, 6, 8, 10].

Метастатические опухоли головного мозга диагностируются в 5–10 раз чаще, чем первичные, и, по данным аутопсий, становятся причиной смерти в около 20 % случаев всех злокачественных новообразований различных локализаций [4].

Несмотря на внедрение новейших методик в комплексное лечение, его отдаленные результаты при отдельных гистологических вариантах опухолей головного мозга, в частности, низкодифференцированных глиом (Grade 3–4), нельзя назвать удовлетворительными. Средняя продолжительность жизни больных, по

данным разных авторов, составляет до 14 мес для мультиформной глиобластомы и 25 мес для анапластической астроцитомы [2–6].

Основными методами лечения опухолей головного мозга остаются хирургический, радиологический, а также химиотерапия при злокачественных процессах.

Хирургическое лечение как самостоятельный метод применяется для полного удаления доброкачественных опухолей и в паллиативных целях при неоперабельных процессах, в комбинированном и комплексном лечении доброкачественных опухолей при невозможности радикального удаления и всей группы злокачественных опухолей головного мозга.

Основными задачами хирургического вмешательства являются:

- максимальное удаление массы опухоли, что существенно улучшает общий прогноз заболевания;
- получение гистологического материала для верификации опухоли, что позволяет в дальнейшем проводить адекватную терапию;
- снятие компрессии головного мозга для улучшения качества жизни пациентов.

Лучевая терапия проводится при всех злокачественных опухолях головного мозга, нерадикально удаленных доброкачественных опухолях ввиду их способности рецидивировать и проявлять злокачественное течение в условиях черепной коробки, а также при невозможности хирургического удаления опухоли.

Сложными проблемами при проведении лучевой терапии являются радиорезистентность опухоли и лучевые реакции со стороны здоровой мозговой ткани. Повышение чувствительности опухолевых клеток к облучению может достигаться с помощью радиопотенцирования.

В настоящее время в лучевой терапии для радиопотенцирования широко применяются различные лекарственные препараты. К ним относятся антитаболиты, алкилирующие препараты, противоопухолевые антибиотики, гормональные средства. Анализ отдаленных результатов лечения позволяет сделать вывод, что комбинация лекарственных препаратов с лучевой терапией — эффективная стратегия при злокачественных новообразованиях [4].

Основная проблема химиотерапии опухолей мозга — наличие гематоэнцефалического барьера, который мешает проникновению к клеткам химиопрепаратов. В этом отношении заслуживает внимания широко применяемый химиотерапевтический препарат «Фторафур». Он обладает необычайно высокой липофильностью (в 200 раз выше, чем 5-ФУ), оставаясь при этом водорастворимым соединением. Высокая липофильность фторафура обеспечивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер (рис. 1) [7, 11–13].

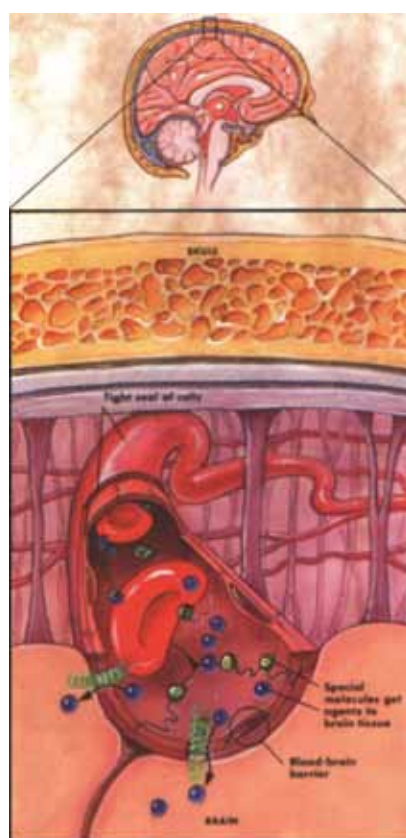


Рис. 1. Гематоэнцефалический барьер

Радиомодифицирующее действие препарата заключается в том, что фторафур, встраиваясь в РНК, угнетает пролиферацию клетки в фазу G, ингибирует синтез ДНК, тем самым повреждая клетку в наименее чувствительной к облучению фазе S, влияет на клеточный цикл трансформированных клеток, а именно — синхронизирует фазу клеточного цикла, в связи с чем большая часть опухолевых клеток одновременно вступают в наиболее чувствительную к облучению фазу M [7, 11–13].

Цель данной работы – предложить эффективную методику химиолучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга.

Материалы и методы

За период с января по сентябрь 2012 г. на базе радиологического отделения № 3 Донецкого областного противоопухолевого центра лучевое лечение на фоне потенцирования фторафуром получал 41 пациент с опухолями головного мозга: 24 (59 %) мужчины и 17 (41 %) женщин (средний возраст – 43 года).

Верификацию гистологического типа опухоли имели 34 пациента, у семи диагноз ставился на основе томографических данных о росте опухоли (КТ или МРТ), клинических данных и заключения нейрохирурга. Результаты патогистологических заключений: глиобластома обнаружена у 11 пациентов, анапластическая астроцитома – у 7, мтс рака – у 6, лимфома – у 2, эпендимобластома – у 2, менингиома анапластическая – у 2, пилоцитарная астроцитома – у 1, анапластическая олигоастроцитома – у 1, олигодендроглиома – у 1, пинеобластома – у 1. В 7 случаях без гистологии (рис. 2).

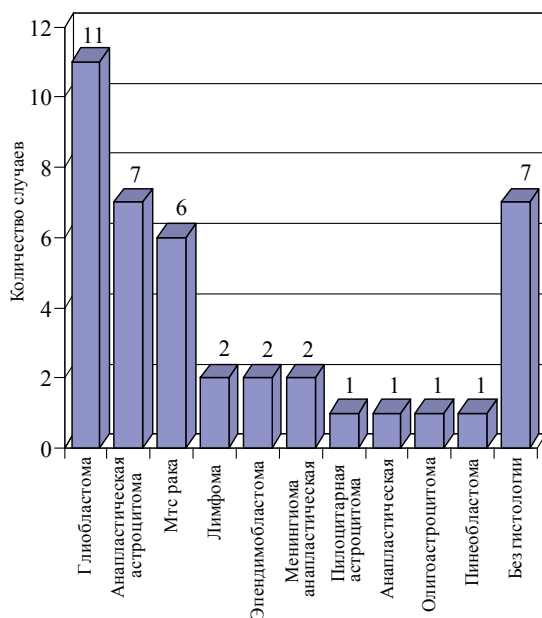


Рис. 2. Патоморфологический диагноз обследуемых пациентов

Облучение проводилось на современном радиотерапевтическом оборудовании – линейных ускорителях (рис. 3), оснащенных многолепестковыми коллиматорами (рис. 4), с использованием трехмерной системы планирования.

При первичных опухолях головного мозга лучевое лечение проводилось с РОД 2 Гр до СОД 60 Гр на очаговое поражение головного мозга или ложе удаленной опухоли, в трех случаях — по краниоспинальной методике с облучением всего головного мозга и спинномозгового канала до СОД 30 Гр с последующим облучением ложа опухоли до СОД 60 Гр. При метастатическом поражении облучение выполнялось до СОД 20–30 Гр на весь объем головного мозга и дополнительно на очаги до СОД 60 Гр.

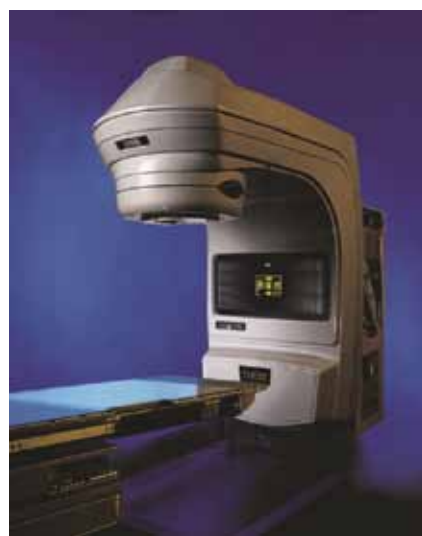


Рис. 3. Линейный ускоритель



Рис. 4. Многолепестковый коллиматор

Лечение проводилось в один этап 29 пациентам, в два этапа с трехнедельным перерывом – 12 больным.

Фторафур назначался в дозе 800 мг в сутки за два приема внутрь до 12,8–40 г суммарно [9]. Пациенты принимали препарат дважды в день с интервалом в 12 ч,

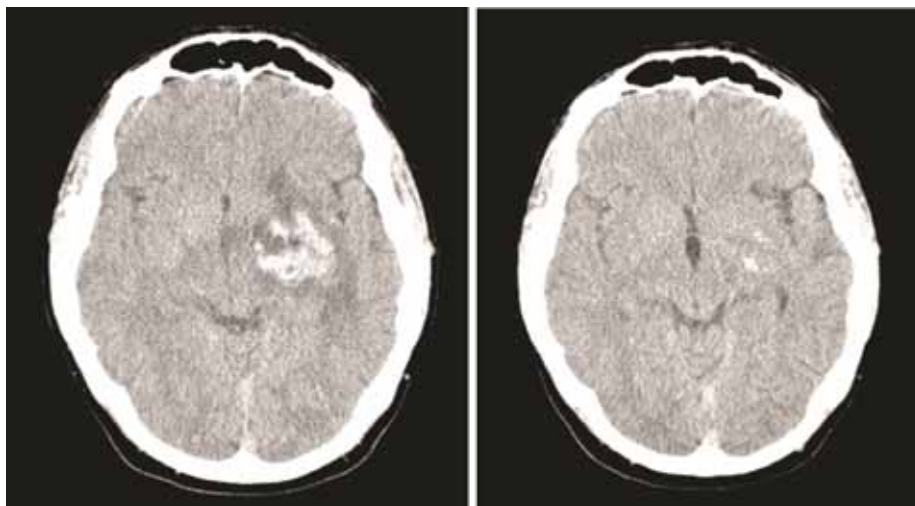


Рис. 5. Пациент В., 1988 г. р. Д-з: анапластическая астроцитома. СКТ с в/в усилением до лечения (слева) и через 2 месяца после лечения (справа)

не менее чем за час до или после приема пищи. На всем протяжении лечения не отмечалось выраженных токсических реакций у 40 пациентов, у шести наблюдалась умеренная тошнота, не требующая медикаментозной коррекции. У одного пациента была выраженная тошнота, рвота, не купируемая антиэметиками, в связи с чем он отказался от приема фторафура на суммарной дозе 12,8 г. Все пациентам прошли курсы лучевого лечения согласно намеченному плану. На всем протяжении курса лечения у пациентов еженедельно контролировались показатели, ни в одном случае не было выявлено значительной миелосупрессии.

Результаты исследования

Все пациенты на момент контроля живы. В плане наблюдения 29 больных прошли контрольное СКТ- или МРТ-исследование с внутривенным контрастированием через 2 мес после лечения (рис. 5). Признаков продолженного роста не наблюдалось ни в одном случае, у пятерых пациентов с опухолями, не под-

вергнутыми хирургической резекции, и троих с метастатическим поражением отмечаются частичный регресс новообразований и стабилизация процесса.

Выводы

Таким образом, применение радиомодификации фторафуром в лучевом лечении опухолей головного мозга не вызывает значительных токсических реакций, не сказывается на переносимости лучевой терапии, является перспективным направлением в комплексном лечении этой патологии и нуждается в дальнейшем исследовании. Важным обстоятельством является тот факт, что фторафур хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и накапливается в тканях мозга. Благодаря хорошей переносимости и удобному пероральному пути введения препарата лечение можно проводить в амбулаторном режиме. Остается пока открытым вопрос о целесообразности адъювантного применения фторафура в комплексном лечении опухолей головного мозга.

Список литературы

1. Лазар Д. А. Роль лучевой терапии при комбинированном лечении злокачественных опухолей головного мозга / Д. А. Лазар // 36. наук. пр. співробіт. КМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2002. — С. 95–102.
2. Лазар Д. А. Современные подходы к лечению злокачественных опухолей головного мозга: возможности и перспективы / Д. А. Лазар // Укр. медичний часопис. — 2004. — № 3 (41). — С. 87–94.
3. Мацко Д. Е. Современный классификационный подход к опухолям центральной нервной системы / Д. Е. Мацко, В. Е. Олюшин, А. Ю. Улитин // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 2008. — № 2. — С. 45–49.
4. Никифоров Б. М. Опухоли головного мозга : краткое руководство / Б. М. Никифоров, Д. Е. Мацко. — СПб. : Питер, 2003. — 320 с.
5. Олюшин В. Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных / В. Е. Олюшин // Нейрохирургия. — 2005. — № 4. — С. 41–47.
6. Променева терапія в лікуванні первинних і метастатичних пухлин головного мозку / Н. Г. Семикоз, А. М. Кардаш, Н. Г. Куква [та ін.]. // Укр. радіологічний журнал. — 2012. — Т. 20, вип. 2. — С. 189–191.
7. Противоопухолевый препарат «Фторафур» / Н. Г. Блохин, Б. Т. Гарибджанян, М. Ю. Лидак, А. Б. Сыркин / АМН СССР. — М. : Медицина, 1981. — 136 с.
8. Розуменко В. Д. Эпидемиология опухолей головного мозга: статистические факторы / В. Д. Розуменко // Укр. нейрохірургічний журнал. — 2002. — № 3. — С. 47–48.
9. Семикоз Н. Г. Радиомодификация фторафуром при лучевой терапии злокачественных опухолей / Н. Г. Семикоз. — Юрмала, 2011.
10. Справочник по классификации злокачественных опухолей. Официальные рекомендации Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям : пер. с англ. — М. : Медакадемия, 2007. — С. 388–399.
11. Au J. L. The pharmacology of ftorafur/ J. L. Au, W. Sadee // Recent Res Cancer Res. — 1981. — № 76. — P. 100–114.
12. El Sayed Y. M. Metabolic activation of ftorafur. The microsomal oxidative pathwae/ Y. M. El Sayedc, W. Sadee // Biochem Pharmacol. — 1982. — № 31. — P. 3006–3008.
13. Pharmacokinetics and metabolism of ftorafur in man/ J. L. Au, A. T. Wu, M. A. Friedman, W. Sadee // Cancer Treat Rep. — 1979. — № 63. — P. 343–350.

Резюме

Summary

**Применение
фторафура
в потенцировании
лучевой терапии
опухолей головного
мозга***Н. Г. Семикоз, Н. А. Личман*

Несмотря на внедрение новейших методик в комплексное лечение, отдалённые результаты отдельных гистологических вариантов опухолей головного мозга остаются не совсем удовлетворительными. Цель исследования — разработать эффективную методику химиолучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга. На базе радиологического отделения № 3 Донецкого областного противоопухолевого центра лучевое лечение на фоне потенцирования фторафуrom получил 41 пациент с опухолями головного мозга.

Применение радиомодификации фторафуrom в лучевом лечении опухолей головного мозга не вызывает значительных токсических реакций, не сказывается на переносимости лучевой терапии, является перспективным направлением в комплексном лечении этой патологии и нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: лучевая терапия, опухоли головного мозга, потенцирование, фторафуr.

**Application
of Ftorafur for
Potentiation of
Radiation Therapy
in Brain Tumors***N. G. Semikoz, N. A. Lichman*

Despite the introduction of new techniques in the complex treatment, long-term results of individual histological types of brain tumors are not entirely satisfactory. The aim of the study was to develop an effective method of chemoradiation treatment of malignant brain tumors. On the basis of radiological department № 3 of the Donetsk Regional Center of Antitumor Radiation Therapy against the background of Ftorafur potentiation received 41 patients with brain tumors. Application of Ftorafur radiomodification in radiation therapy of brain tumors do not cause significant toxic effects, does not affect the tolerability of radiation therapy, is a promising direction in the complex treatment of this disease and needs further study.

Key words: radiation therapy, brain tumors, Ftorafur, potentiation.

**Застосування
фторафура
у потенціюванні
променевої терапії
пухлин головного
мозку***Н. Г. Семикоз, Н. А. Лічман*

Незважаючи на впровадження новітніх методик у комплексне лікування, віддалені результати лікування окремих гістологічних варіантів пухлин головного мозку залишаються не зовсім задовільними. Мета дослідження — розробити ефективну методику хіміопроменевого лікування злоякісних пухлин головного мозку. На базі радіологічного відділення № 3 Донецького обласного протипухлинного центру променеве лікування на фоні потенціювання фторафуrom отримав 41 пацієнт з пухлинами головного мозку.

Застосування радіомодифікації фторафуrom у променевому лікуванні пухлин головного мозку не спричиняє значних токсичних реакцій, не позначається на переносимості променевої терапії, є перспективним напрямком у комплексному лікуванні цієї патології і потребує подальшого дослідження.

Ключові слова: променева терапія, пухлини головного мозку, потенціювання, фторафуr.