

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-006.6-085.2/3-059:615.849.1:54-148

Л.И. Корытова¹, В.П. Сокурено¹, Е.А. Маслюкова¹, А.В. Мешечкин¹, Н.Д. Олтаржевская²,
М.А. Коровина², И.В. Гусев², А.Д. Кузнецов¹, В.Г. Красникова¹, Е.М. Обухов¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ, РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКОМ ДНА ПОЛОСТИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕРИАЛА СТЕРИЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЕВОГО «КОЛЕГЕЛЬ-5-ФТУР»

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург

²ООО «КОЛЕТЕКС», Москва

Контактная информация

Коровина Мария Анатольевна – заместитель генерального директора ООО «КОЛЕТЕКС»

адрес: 117321 Москва, ул. Профсоюзная, д.140, к.3, кв.148; тел.+7(916)511-54-27

e-mail: mkorovina07@mail.ru

Статья поступила 23.10.2015, принята к печати 27.11.2015.

Резюме

Статья посвящена оценке эффективности использования гидрогелевого материала «Колегель-5-фтур» на основе альгината натрия с 5-фторурацилом, в том числе – имеющего форму диска, в процессе химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки, раком молочной железы и раком дна полости рта. В группу включены 38 пациентов: 19 с диагнозом РПК, 10 – с диагнозом РМЖ, 9 – с диагнозом «рак дна полости рта». В исследовании использовали материал гидрогелевый «Колегель-5-фтур» при проведении химиолучевой терапии по поводу гистологически подтвержденного диагноза злокачественной опухоли. Эффективность комбинированного лечения была доказана по следующим критериям: локальный контроль опухоли, анализ токсичности и непосредственного эффекта. Таким образом, использование материалов гидрогелевых «Колегель-5-фтур» у выбранной группы пациентов при агрессивной химиолучевой терапии обеспечило повышение эффективности осуществляемой терапии.

Ключевые слова: радиомодификация, химиолучевая терапия, гидрогелевые диски.

L.I. Korytova¹, V.P. Sokurenko¹, E.A. Maslyukova¹, A.V. Meshechkin¹, N.D. Oltarzhevskaya²,
M.A. Korovina², I.V. Gusev², A.D. Kuznetsov¹, V.G. Krasnikova¹, E.M. Obuhov¹

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER, BREAST CANCER AND CANCER OF THE FLOOR OF THE MOUTH USING A STERILE HYDROGEL MATERIAL "KOLEGEL 5-FTUR"

¹FSBI "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies", St. Petersburg

²LLC «COLETEX», Moscow

Abstract

The article is devoted to the effectiveness evaluation of the use of sterile material «Kolegel 5-ftur» on the basis of sodium alginate with 5-fluorouracil, as of shape of disk, in the course of chemoradiotherapy in patients with rectal cancer, breast cancer and cancer of the floor of the mouth. The study group included 38 patients: 19 patients diagnosed with CRR, 10 patients – BC, 9 patients – a cancer of the mouth floor. The study used a hydrogel material «Kolegel 5-ftur» during chemoradiation therapy for histologically confirmed diagnosis of a malignant tumor. The effectiveness of the combined treatment is proved by the following criteria: local control of the tumor, the analysis of toxicity and immediate effect. Thus, the use of hydrogel materials «Kolegel-5-ftur» in group of patients with primary malignant tumor localization in the floor of the mouth, with the aggressive chemotherapy provided enhancing the effectiveness of therapy.

Key words: radiomodification, chemoradiotherapy, the hydrogel disks.

Введение

Вопросы радиомодификации обсуждают врачи и биологи на протяжении многих лет и в на-

стоящее время сформулированы как проблема управления радиочувствительностью. Или – более точно – управления тканевыми реакциями на облучение [6]. С точки зрения клинической радиобиоло-

гии радиомодификация включает в себя два понятия – радиосенсибилизацию и радиопротекцию. Радиосенсибилизация вне зависимости от действия модифицирующего агента (до или после облучения), а также от наличия или отсутствия у него собственного цитотоксического эффекта способствует усилению действия облучения.

Механизм действия зависит не от последовательности воздействий, а от степени их селективного воздействия на опухоль, что приводит, в конечном счете, к избирательному усилению противоопухолевого эффекта путем либо аддитивности, либо синергизма, либо потенцирования. Напротив, радиопротекция способствует ослаблению лучевого повреждения здоровых тканей [5].

В связи с этим в настоящее время продолжают работы по изучению возможности использования широко известных противоопухолевых препаратов в качестве радиосенсибилизаторов при местнораспространенных раках основных локализаций. Метод радиомодификации является одним из наиболее доступных и воспроизводимых способов усиления повреждения опухоли при проведении лучевой терапии [7; 8].

Механизмы радиосенсибилизации с помощью цитостатиков достаточно разнообразны и связаны главным образом с воздействием на факторы, определяющие радиочувствительность опухолевых клеток (репарация, реоксигенация и продвижение клеток по фазам цикла).

Помимо этого известно, что опухолевые клетки в фазе синтеза ДНК, резистентные к облучению, проявляют чувствительность к цитостатику 5-фторурацилу. Это усиливает повреждающий эффект при сочетанном применении противоопухолевого препарата и ионизирующего излучения [1].

Таким образом, перспективы развития радиомодификации заключается в увеличении в том числе радиочувствительности опухоли путем применения современных форм химиопрепаратов в качестве радиосенсибилизаторов.

Цель исследования – оценить эффективность использования материала стерильного гидрогелевого «Колегель-5-фтур» на основе альгината натрия с 5-фторурацилом в процессе химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки, раком молочной железы и раком дна полости рта.

Материалы и методы

В группу исследования были включены 38 пациентов:

- 19 с диагнозом РПК,
- 10 с диагнозом РМЖ,
- 9 с диагнозом «рак дна полости рта».

В исследовании использовали «Салфетку гидрогелевую с 5-фторурацилом «Колетекс-5-фтур» (торговое название «Колегель-5-фтур») в форме обычного геля или высокоструктурированного геля (имеющего форму диска) при проведении химиолучевой терапии по поводу гистологически подтвержденного диагноза злокачественной опухоли.

Гидрогелевые материалы «Колегель» представляют собой структурированную композицию из природного биоактивного полимера – полисахарида – альгината натрия – с введенным в него на стадии приготовления композиции лекарственными препаратами, в данном случае, цитостатиком 5-фторурацилом.

Пациентам с диагнозом РПК проводили неoadьювантную лучевую терапию на аппарате Precise 6 МэВ через поля сложной конфигурации под углами 0°; 90°; 180° и 270° на область малого таза с дозой за фракцию 2,0 Гр, 25 фракций (СОД 50 Гр) в 10 случаях и в режиме динамического фракционирования с дозой за фракцию 4,0 Гр; 3,0 Гр и 2,0 Гр; 17 фракций (СОД 45 Гр, СОД эквивалент=56 Гр) 9 больным. ЛТ проводили с системной химиотерапией (кселода 3000 мг, №14/фторафур 800 мг, №10).

Перед использованием гидрогеля необходимо инструментальное подтверждение наличия и определение объема поражения прямой кишки.

В результате набухания за счет биологических жидкостей и биodeградации биополимера альгината натрия 5-фторурацил высвобождался, затем направленно и пролонгированно поступал из гидрогелевого материала в опухоль, что, за счет управления скоростью биodeградации полимерного носителя (гидрогелевая композиция на основе альгината натрия), обеспечивало при 3-часовой экспозиции в прямой кишке необходимую для радиосенсибилизации концентрацию препарата, а затем сохраняло ее в течение 5 часов.

Это позволяло блокировать восстановление сублетальных и увеличивать процент потенциально летальных клеток.

В группу контроля вошли 20 пациентов, которым применяли те же режимы химиолучевого лечения, но без использования гидрогелевых материалов «Колегель-5-фтур».

Профилактику и лечение реакций слизистых на химиолучевое лечение проводили с использованием материала гидрогелевого «Колегель-ДНК-Л» на основе альгината натрия с препаратами деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) и лидокаином.

Выбор альгината натрия в качестве биополимера – основы композиции – связан с его радиопротекторными свойствами.

Радикационное моделирование процесса облучения в реальных условиях, проведенное путем воздействия ионизирующего излучения на клетки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, моделирующих биологические ткани человека, убедительно доказали наличие у альгината радиопротекторных свойств, усиливающихся за счет введения таких лекарств и биологически активных веществ с высокой антирадикальной активностью, как деринат, мексидол, мочевины, экстракты прополиса, облепихи и черники [2–4].

Кроме того, альгинат обладает гемостатическими свойствами и способствует регенерации тканей. Пациенты в группах были сопоставимы по

стадии процесса ($T_{3-4}N_{0-2}M_{0-1}$), полу (м/ж – 1 : 1), возрасту (средний возраст составил 65 лет).

Гидрогелевые материалы, в т.ч. высокоструктурированные в виде диска «Колегель-5-фтур» применялись ежедневно с первого дня лучевого лечения утром и вечером.

Больному ректально вводили гидрогель в форме диска с экспозицией до 6–8 ч 1–2 раза в сутки (утром и за час до сна).

При наличии лучевой реакции со стороны слизистой прямой кишки в процессе и по окончании лучевой терапии использовался материал гидрогелевый «Колегель-ДНК-Л». В данном случае, перед введением гидрогелевого материала прямую кишку очищали р-ром фурацилина. Материал вводят в прямую кишку с экспозицией до 6–8 ч 1–2 раза в сутки (утром и на ночь).

Длительность применения: наличие болевого синдрома, кровотечения (кровомазания) из прямой кишки, при возникновении лучевых реакций и до их стихания. При наличии повреждений со стороны слизистых оболочек процедуры проводят до их стихания в течение 1 мес.

Диски из материала гидрогелевого «Колегель-5-фтур» применяли при комбинированном лечении больных РМЖ в сочетании с облучением в режиме среднего фракционирования. В исследование по использованию материала гидрогелевого «Колегель-5-фтур», в т.ч. – в виде диска, было включено 10 пациенток с установленным диагнозом РМЖ, осложненным опухолевой язвой. Средний возраст больных РМЖ составил 57 лет.

ЛТ выполняли в режиме среднего фракционирования, доза за фракцию 3 Гр, 5 раз в неделю, 15 фракций на основание молочной железы и 13 фракций на зоны региональных лимфатических узлов через поля сложной конфигурации на аппарате Precise 6 МэВ. Через 3–4 нед после окончания ЛТ проводили системную химиотерапию по схеме CMF (5 курсов).

Методика применения материала гидрогелевого «Колегель-5-фтур» в виде диска: для достижения необходимой концентрации препарата материал с лекарственным веществом накладывали на поверхность опухолевой язвы за 3 суток до начала ЛТ. Для беспрепятственного выхода лекарственного препарата в подлежащие ткани высокоструктурированный гель «Колегель-5-фтур» применялись ежедневно с первого дня лучевого лечения утром и вечером.

Высокоструктурированные гели «Колегель-5-фтур» применяли в химиолучевом лечении больных с гистологически подтвержденным диагнозом «рак дна полости рта».

Обследуемая группа – 9 пациентов с верифицированным диагнозом злокачественного поражения дна полости рта. Контрольная группа – 42 больных с верифицированным диагнозом орофарингеального рака, получившие ранее аналогичное одновременное химиолучевое лечение.

Химиолучевую терапию в обеих группах проводили в соответствии с мировыми стандартами

лечения опухолей головы и шеи NCCN (конформная лучевая терапия, лучевая терапия с модуляцией по интенсивности, системная химиотерапия по схеме PF).

Высокоструктурированные гели «Колегель-5-фтур» в виде диска применяли ежедневно с первого дня лучевого лечения за 30–40 мин до сеанса облучения и 1–2 раза в день после сеанса ЛТ. Больной самостоятельно закладывал в область дна полости рта гель «Колегель-5-фтур».

При наличии лучевой реакции со стороны слизистой полости рта в процессе и по окончании лучевой терапии (в постлучевом периоде) использовался материал гидрогелевый с прополисом в виде диска «Колегель-СП» 2–3 раза в день в течение 1 мес.

Результаты

Частоту побочных реакций и осложнений при комбинированном лечении у больных РПК с использованием гидрогелевых материалов «Колегель-5-фтур» в виде диска оценивали в процессе и по окончании лечения.

Доказана эффективность комбинированного лечения по следующим критериям:

- анализ токсичности (классификация побочных эффектов по шкале CT CAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events));
- степень лечебного патоморфоза;
- непосредственный эффект.

Реакций и осложнений, связанных с использованием гидрогелевого материала «Колегель-5-фтур», не отмечено. Аллергических реакций на введение материала не наблюдалось.

У всех больных РПК токсические эффекты были минимальны и купировались традиционными методами без осложнений.

В группе контроля тошнота 1 степени была отмечена у 3 пациентов, лучевой ректит II степени – у 12, лучевой эпителиит II степени – у 7. В обследуемой группе тошнота I степени наблюдалась у 4 пациентов, лучевой ректит I–II степени – у 13, лучевой эпителиит II степени – у 7.

В результате лечения в группе контроля ПР была достигнута у 1 пациента, ЧР – у 15; стабилизация – у 3; прогрессирование – у 1, т.е. клинический эффект достигнут у 19 из 20 пациентов.

В обследуемой группе ПР диагностирована у 3 пациентов, ЧР – у 16, т.е., у всех больных был получен клинический эффект, что позволило у 7 из них изменить объем оперативного вмешательства и выполнить сфинктерсохраняющие операции.

При проведении гистологического исследования опухоли лечебный патоморфоз 3 и 4 степени выявлен у 17 из 19 больных РПК.

Учитывая необходимость постоянного выделения выделений из опухолевых язв, материалы «Колетекс-5-фтур» в форме диска были использованы при лечении больных РМЖ, осложненного изъязвлениями кожи. 5-фторурацил взят нами по-

тому, что он является наиболее изученным цитостатиком–модификатором.

Его относительно низкая токсичность явилась решающим фактором этого выбора, поскольку у больных с опухолевыми язвами высока эндогенная интоксикация организма вследствие всасывания продуктов распада опухоли и воспалительного процесса.

В онкологической практике 5-фторурацил применяют преимущественно для внутривенных инъекций в дозе 10–20 мг/кг ежедневно в течение 3–5 дней с интервалом между курсами 4 нед.

Использование его местно в виде гелей и дисков «Колетекс-5-фтур» при лечении местнораспространенного РМЖ предпринято нами впервые.

Как показало исследование, удалось добиться уменьшения признаков интоксикации и отделяемого из язв, а также регресса опухолей, причем такой результат достигнут нами при значительно меньших дозах химиопрепарата, нежели при стандартном лечении.

Использование гидрогелей с 5-фторурацилом, в т.ч. в виде дисков «Колетекс-5-фтур», практически исключает попадание его в кровеносное русло, снижая до минимума общетоксическое действие.

В то же время, избирательное и пролонгированное накопление 5-ФУ в тканях опухоли обеспечивает длительное воздействие. А наличие в дисках альгината натрия, обладающего эпителизирующими свойствами, способствует регенерации тканей.

Использование гидрогелевых материалов, в т.ч. в форме дисков «Колетекс-5-фтур» позволило нам провести химиолучевое лечение без перерывов, предотвратить лейкопению, снизить лучевые реакции, поддерживать удовлетворительным общее состояние больных (давление, аппетит и другие функции организма).

Несмотря на опасности деструкции тканей и возможности кровотечения при наличии опухолевых язв, назначение преднизолона противопоказано, на наш взгляд, благодаря применению его на фоне аппликаций язвы дисками «Колетекс-5-фтур» ни в одном случае не наблюдалось ухудшения язвенного процесса.

Это способствовало усилению противоопухолевого эффекта, причем за более короткое время, а длительное нахождение химиопрепарата в зоне облучения сделало противоопухолевое действие комбинированного лечения оптимальным.

У всех пациенток наблюдалось полное заживление опухолевых язв, что позволило в дальнейшем перейти к традиционной химиотерапии.

Осуществление такой схемы лечения с использованием материала гидрогелевого «Колегель-5-фтур» в виде гелей и в форме дисков показало клиническое испытание предлагаемой формы, способствовало продлению и улучшению качества жизни этого тяжелого контингента больных.

Все пациенты с поражением дна полости рта отметили удобство применения используемой фор-

мы геля в виде дисков, длительность нахождения диска в поврежденной области и длительность элиминации лекарственного препарата.

Вкусовые качества высокоструктурированных дисков «Колегель-5-фтур-диск» были оценены пациентами как индифферентные, ни один из 9 больных, применяющих гель, не отказался от его использования по этой причине.

Эффективность комбинированного лечения доказана по следующим критериям: локальный контроль опухоли, анализ токсичности и непосредственного эффекта.

В результате лечения в группе контроля ПР была достигнута у 4 пациентов, ЧР – у 10, стабилизация – у 24, прогрессирование – у 4, т.е. клинический эффект достигнут у 38 из 42 пациентов.

В обследуемой группе ПР диагностирована у 4 пациентов, ЧР – у 5, т.е. у всех больных был получен клинический эффект, что позволило у 5 из них впоследствии изменить объем запланированного оперативного вмешательства и выполнить его в меньших объемах.

У всех больных токсические эффекты были минимальные и купировались традиционными методами без осложнений.

В группе контроля тошнота I степени была отмечена у 15 пациентов, лучевой мукозит II степени – у 20, лучевой радиоэпителиит III степени – у 30. В обследуемой группе тошнота I степени наблюдалась у 4 пациентов, лучевой мукозит I–II степени – у 4, лучевой радиоэпителиит III степени – у 6.

Побочные реакции, в том числе аллергические, при длительном приеме «Колетекс-5-фтур» в виде гелей и дисков из них не зарегистрированы ни у одного больного.

Таким образом, использование гидрогелевых материалов (в т.ч. – в форме высокоструктурированных дисков) «Колегель-5-фтур» у конкретной группы пациентов с первичной локализацией злокачественной опухоли в области дна полости рта, при агрессивной химиолучевой терапии обеспечило повышение эффективности осуществляемой терапии.

Заключение

Применение гидрогелевого материала «Колегель-5-фтур» в процессе ЛТ не увеличивает частоту лучевых реакций слизистой прямой кишки, кожи молочной железы, слизистой оболочки полости рта. Все пациенты получили запланированный курс ЛТ.

Результаты клинического исследования по использованию гидрогелевых материалов «Колетекс-5-фтур» в объеме комбинированного лечения у больных РПК с высоким риском рецидивирования, больных раком дна полости рта и у больных РМЖ свидетельствуют о повышении его эффективности по критериям непосредственного и отдаленного результатов с минимальной частотой возникновения осложнений и побочных реакций.

Литература

1. Бойко А.В., Черниченко А.В., Филимонов А.В., Кузнецов Е.В. Лучевая терапия больных немелкоклеточным раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами // Рос. онкол. журн. – 2004. – №1. – С. 7–11.
2. Валуева М.И., Коровина М.А. Защитный текстиль медицинского назначения с радиопротекторными свойствами // Текстиль. пром-сть. – 2011. – № 6–7. – С. 34–7.
3. Валуева М.И., Хлыстова Т.С., Гусев И.В., Олтаржевская Н.Д. Лечебные гидрогелевые материалы различной степени структурирования на основе природных полимеров // Известия высших учебных заведений. Технология легкой промышленности. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 59–61.
4. Валуева М.И. Технология получения текстильных и гидрогелевых депо-материалов с радиопротекторными свойствами. Дис. ... канд. техн. наук. Иваново, 2014. – 242 с.
5. Дарьялова С.Л., Бойко А.В. Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. – Ростов на Дону, 1999. – 196 с.
6. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – 4(20). – С. 63–7.
7. Azria D., Coelho M., Larbouret C. et al. Concomitant use of radiotherapy and gemcitabine: preclinical findings and clinical practice // Cancer Radiother. – 2004. – 8(1). – p. 106–13.
8. Blackstock A.W., Richards F., White D., Lesser G. Twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for advanced non small-cell lung cancer // Clin. Lung Cancer. – 1999. – 1(2). – p. 153–4.