

## ОПЫТ АППЛИКАЦИОННОГО ПОДВЕДЕНИЯ РАДИОМОДИФИКАТОРОВ ПРИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

П.Ю. Поляков, О.А. Быченков, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина,  
В.Ю. Петровский, А.В. Клевчук

Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского МЗ МО, Москва

ООО "НПО Текстильпрогресс" Инженерной академии, Москва

Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрова, Москва

Традиционно используемые методы системного подведения химических радиомодификаторов к опухоли (парентеральный, оральный, ректальный) не позволяют ограничить их действие зоной очага поражения, что приводит к снижению концентрации препарата в опухоли, и, соответственно, к снижению эффективности терапии при одновременном нарастании побочного токсического действия, требующего проведения дополнительных лечебных мер.

Поэтому сегодня исследователи во всем мире наряду с задачей создания новых препаратов-радиомодификаторов для лучевой терапии или использования для этих целей уже известных химиопрепаратов должны решать вопрос о направленном транспорте этих веществ к очагу поражения для повышения эффективности лечения и снижения токсического эффекта. В этой связи наиболее перспективным представляется использование аппликационных методов подведения лекарственных препаратов к области опухоли или окружающих ее нормальных тканей.

Нами разработан и апробирован в клинике новый способ местного подведения радиомодификаторов, основанный на использовании салфеток "Колетекс", представляющих собой специальный атравматический бипористый сорбент из текстильного материала с распределенной в нем композицией из биополимера-по-

лисахарида и лекарственного препарата (ЛП). Свойства биополимера позволяют наносить на текстильную основу практически любые ЛП, в том числе и такие малорастворимые, как, например, метронидазол (МЗ), в высоких концентрациях, недостижимых другими методами. Особенностью новой лекарственной формы является пролонгированный дозированный выход препарата в ткани в течение 1–3 суток.

В рамках Всесоюзной межведомственной программы "МОДИФИКАТОР" (1985 г.) было показано, что одним из реальных способов повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей является использование радиосенсибилизатора МЗ, практически не уступающего по эффективности методу гипербарической оксигенации (ГБО) (коэффициент повышения эффективности лучевой терапии для ГБО и МЗ составляет соответственно 1,87 и 1,77).

Широкому применению радиосенсибилизатора МЗ в клинической практике препятствует его плохая растворимость, и как следствие этого, недостаточная для оказания высокого радиосенсибилизирующего эффекта концентрация препарата в опухоли, а так же высокое побочное токсическое действие при пероральном способе введения. С целью повышения концентрации МЗ в опухоли и преодоления его токсического эффекта нами разработана новая методика радиосенсибилизации за счет

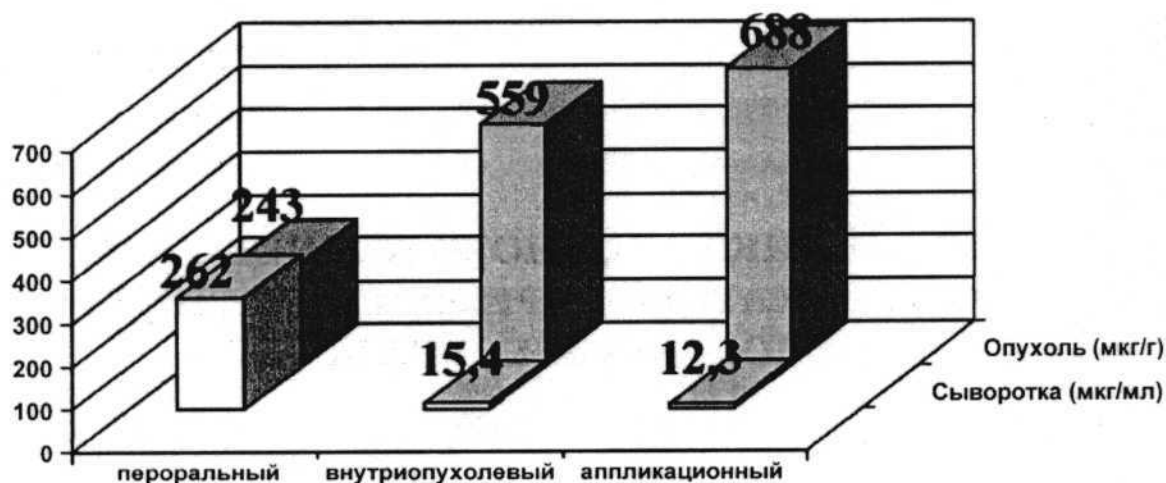


Рис. 1. Концентрация метронидазола в зависимости от способа введения

местного подведения препарата к опухоли в виде аппликатора – салфетки “Колетекс-М”.

Содержание МЗ в салфетках “Колетекс-М” удалось довести до высокой концентрации – не менее 1 мг/см<sup>2</sup>. Свойство салфеток обеспечивать пролонгированный дозированный выход МЗ в ткани в течение 1–3 суток позволило использовать новый способ радиосенсибилизации не только при дистанционной, но и при интратканевой лучевой терапии.

Исследование концентрации МЗ показало (рис. 1), что через 1 сутки после наложения аппликатора она составляла в опухоли в среднем 688 мкг/г, что почти втрое превышает таковую при оральном способе введения (243 мкг/г) и не уступает прямому внутриопухолевому введению МЗ (559 мкг/г), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. При этом в сыворотке крови определялись только следы препарата, что позволило полностью избежать побочного токсического действия. Через 3 суток средняя концентрация МЗ в опухоли составляла 274 мкг/г, что дает основание рассчитывать на выраженный радиосенсибилизирующий эффект, т.к. по радиобиологическим предпосылкам для его достижения она должна быть не ниже 100–150 мг/г.

К настоящему времени мы располагаем опытом лучевого лечения 128 больных злокачественными опухолями кожи и слизистой оболочки полости рта III стадии. Использование МЗ в виде аппликаций при сочетанной лучевой терапии рака слизистой оболочки полости рта

позволило достоверно повысить показатель непосредственной излеченности по сравнению с пероральным и внутриопухолевым введением МЗ с 80–84,8 % до 95,5 % (рис. 2).

За счет аппликационного применения МЗ показатель непосредственной излеченности базалиомы достоверно повысился с 70,4 % до 91,3 %, а рака кожи – с 66,3 % до 85,7 % (рис. 3). Применение МЗ в виде аппликаций не сопровождалось усилением выраженности местных лучевых реакций, при этом

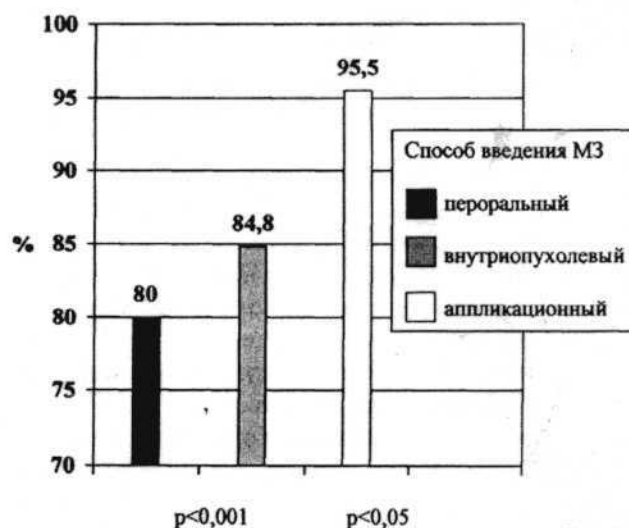


Рис. 2. Непосредственные результаты сочетанного лучевого лечения рака слизистой полости рта и губы III степени

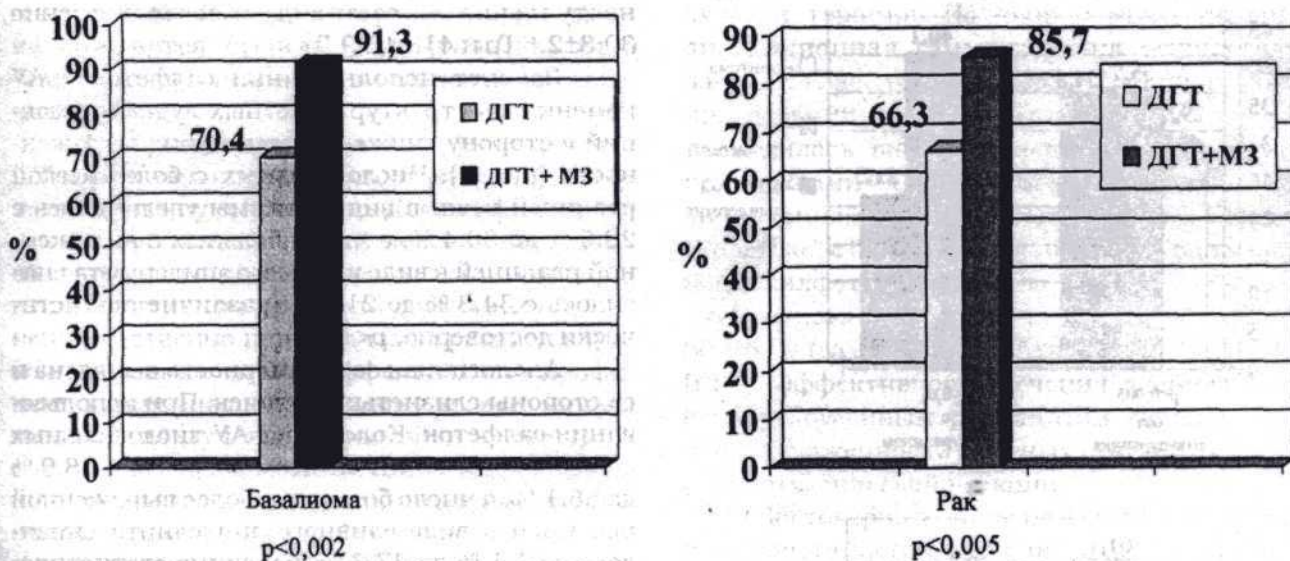


Рис. 3. Непосредственные результаты лечения злокачественных опухолей кожи III степени, ДГТ – дистанционная гамма-терапия

отмечается меньшая, по сравнению с облучением без МЗ, потребность в обезболивающих средствах и более быстрое купирование воспалительных явлений на поверхности опухоли.

Преимущества аппликационного применения МЗ заключаются в высокой концентрации препарата в тканях опухоли, отсутствии побочного токсического эффекта, пролонгированном действии в течении трех суток, наличии дополнительного, например антибактериального эффекта, универсальном характере применения, позволяющем использовать этот метод как при наружном, так и при внутритканевом облучении, отсутствии противопоказаний.

По мере совершенствования методик и улучшения результатов лучевой терапии онкологических больных все большее внимание уделяется профилактике и лечению местных лучевых реакций и повреждений нормальных тканей.

Малая эффективность традиционных мер терапии местных лучевых реакций объясняется наличием значительных нарушений микроциркуляции в поврежденных тканях, что ограничивает доступ к ним ЛП. Идея разработанной нами методики лечения и профилактики ранних лучевых реакций заключается в местном подведении ЛП к зоне лучевого воздействия в виде аппликаций салфеток "Колетекс". При этом обеспечивается пролонгиро-

ванный дозированный выход препарата в подлежащие ткани и создается высокая заданная концентрация ЛП избирательно в зоне патологического процесса.

Одним из самых известных и широко применяемых в этих целях препаратов является метилурациловая мазь. Недостатком ее использования является низкая растворимость метилурацила в воде, снижающая клинический эффект.

Амиглурацил (АУ) – новая высокоэффективная лекарственная форма метилурацила, отличительной особенностью которой является высокая растворимость в водных растворах. Наряду с сохранением всех известных свойств метилурацила – противовоспалительного, стимулирующего репарацию поврежденных тканей, рассасывания фиброзных изменений, – это обстоятельство предопределяет значительное снижение лечебной дозы с получением повышенного терапевтического эффекта. Кроме того, салфетки "Колетекс" с АУ обладают атравматическими, сорбционными и антибактериальными свойствами, способствуют активации процессов регенерации и эпителизации тканей.

Клинические испытания салфеток "Колетекс" с АУ проводились в радиологическом отделении МОНКИ на 143 больных, которым проводилась дистанционная гамма-терапия и близкофокусная рентгенотерапия по поводу

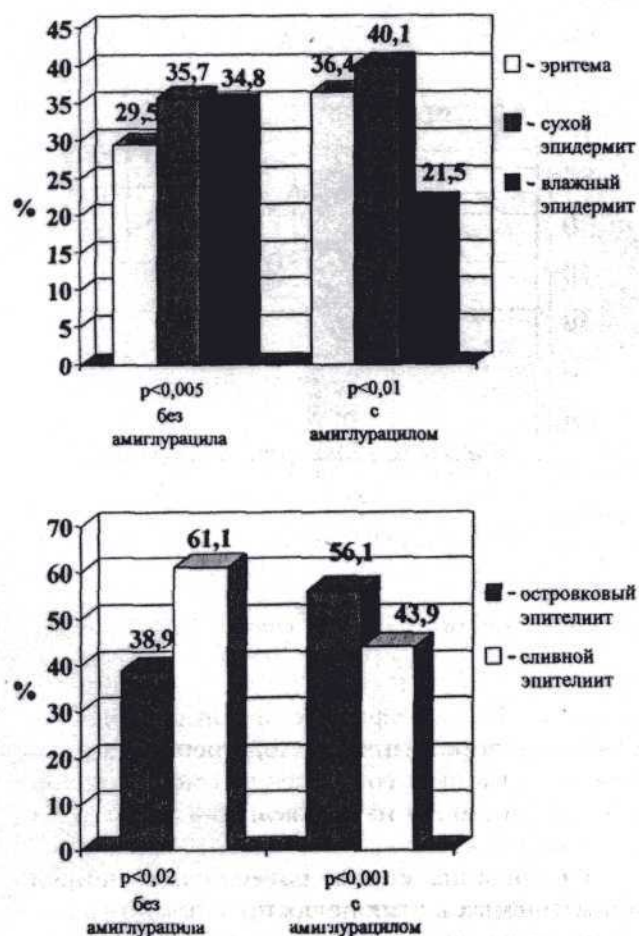


Рис. 4. Выраженность лучевых реакций в зависимости от профилактики

злокачественных опухолей кожи, языка, нижней губы и слизистой оболочки полости рта III-IV ст. Начальные явления лучевой реакции при проведении лучевой терапии без использования салфеток «Колетекс» с АУ со стороны кожи в виде эритемы отмечались после подведения среднего уровня дозы  $30 \pm 2,4$  Гр, а в виде сухого эпидермита –  $50 \pm 5$  Гр. Использование салфеток «Колетекс» с АУ позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи, эти показатели соответственно составили  $37 \pm 3,2$  и  $58 \pm 5,3$  Гр.

Без использования салфеток «Колетекс» с АУ средний дозовый уровень начала проявления лучевых реакций слизистых оболочек в виде островкового эпителиита составил  $24,4 \pm 2,5$  Гр, а сливного  $35,2 \pm 3,6$  Гр. При использовании салфеток с АУ эти реакции развивались позже, средний дозовый уровень их

наступления составил соответственно  $30,3 \pm 2,6$  Гр и  $41,8 \pm 2,9$  Гр.

За счет использования салфеток с АУ изменилась структура местных лучевых реакций в сторону снижения степени их выраженности (рис. 4). Число больных с более легкой реакцией кожи в виде эритемы увеличилось с 29,5 % до 36,4 %, а число больных с выраженной реакцией в виде влажного эпидермита снизилось с 34,8 % до 21,5 % (различие статистически достоверно, *p* < 0,05).

Аналогичная закономерность выявлена и со стороны слизистых оболочек. При использовании салфеток «Колетекс» с АУ число больных с островковым эпителиитом возросло с 38,9 % до 56,1 %, а число больных с более выраженной реакцией в виде сливного эпителиита снизилось с 61,1 % до 47,7 %, различие статистически достоверно, *p* < 0,001.

Лечение удовлетворительно переносилось больными, лишь у 3 (4%) больных имела место локальная аллергическая реакция со стороны кожи, которая купировалась самостоятельно после удаления салфетки.

Применение салфеток с АУ для лечения местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек начинали непосредственно по завершении курса лучевой терапии по радикальной программе в суммарной дозе 60–65 Гр.

Исследование показало, что применение салфеток с АУ способствовало более быстрому купированию лучевых реакций. При этом средняя длительность стихания их уменьшилась на 5–6 суток: без использования салфеток с АУ длительность стихания лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек существенно не различалась и для сухого эпидермита и островкового эпителиита она составляла в среднем  $17,2 \pm 3,4$  сут., для влажного эпидермита и сливного эпителиита –  $31,3 \pm 3,8$  сут., а при аппликационном применении АУ средняя длительность стихания реакций уменьшилась соответственно до  $11,1 \pm 2,1$  и  $23,3 \pm 2,3$  дней. Различие статистически достоверно, *p* < 0,05.

Лечение удовлетворительно переносилось больными, что позволило у подавляющего большинства пациентов провести его в амбулаторных условиях.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что использование салфеток «Колетекс» с АУ способствуют профилактике и лечению местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек, т.к. при этом

наступает более позднее их развитие, достоверно снижается степень их выраженности и сокращается средняя длительность их течения.

Следует отметить, что в более ранних работах в качестве радиопротекторов мы изучали мочевины и прополис. Для профилактики местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек аппликации с прополисом начинали после подведения к опухоли дозы 15–20 Гр, т.е. непосредственно перед началом развития эритемы или эпителиита. Эффективность профилактики оценивали по дозному уровню начала проявления лучевых реакций и степени их выраженности по завершении курса облучения. Оказалось, что их применение в виде аппликаций также способствует профилактике и лечению лучевых реакций, но эффективность их несколько ниже, чем у АУ. Результаты исследования показали, что использование салфеток с прополисом позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек в среднем на 6–8 Гр.

Следующим радиомодификатором, который аппликационно с помощью салфеток "Колетекс" подводился к опухоли, был 5-фторурацил (5-ФУ). Его радиосенсибилизирующий эффект основан на синхронизации клеточного цикла. Исследования выполнены в РНЦРР. В них вошли 297 пациентов, страдающих раком языка II–IV ст. (141 больной) и слизистой дна полости рта III–IV ст. (156 больных). Всем больным проведена сочетанная

лучевая терапия. На первом этапе лечения дистанционная гамма-терапия осуществлялась по классической схеме фракционирования дозы 36–40 Гр. На втором этапе лечения проводилась внутритканевая гамма-терапия источниками  $^{60}\text{Co}$  методом simple afterloading с аппликациями на опухолевый очаг салфеток "Колетекс" с 5-ФУ. Содержание 5-ФУ на поверхности салфетки составляло 3 мг/см<sup>2</sup>. Доза при внутритканевой гамма-терапии составляла 30–45 Гр (за оба этапа облучения 130–140 ед. ВДФ). Эффективность лечения оценивали по непосредственным результатам лечения, степени выраженности местных лучевых реакций и общетоксической реакции.

Достоверно лучшие результаты проведенного сочетанного облучения рака языка, оцененные через 8–10 недель, получены при аппликационном использовании 5-ФУ: за счет его применения показатель полной регрессии опухоли повысился с 85,7 % до 100 %. Явлений общей токсической реакции отмечено не было. Аппликационное применение 5-ФУ не сопровождалось усилением степени выраженности местных лучевых реакций.

Аналогичные результаты были получены и при сочетанной лучевой терапии рака слизистой оболочки дна полости рта при аппликационном применении 5-ФУ.

Таким образом, по нашему мнению, аппликационное подведение радиомодификаторов имеет большие перспективы в радиологии.