

**ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТА АРГЛАБИН  
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
РАКОМ ПИЩЕВОДА**

**В. Б. Сирота, Н. В. Бочкова, Е. В. Кострова, Н. Л. Целикова,  
Н. А. Кабилдина**

КГКП «Областной онкологический диспансер», Карагандинский  
государственный медицинский университет, г. Караганда, Республика  
Казахстан, 8(7212)435393,  
e-mail: sirota\_vb@mail.ru.

*Резюме.* Проведено изучение влияния арглабина на результаты комбинированного лечения больных раком пищевода. Применение арглабина на фоне интенсивной лучевой терапии способствовало достоверному уменьшению объема опухоли, повышению показателя ее регрессии и снижению частоты развития лейкопении по сравнению с таковой без арглабина.

*Summary.* The study of the influence of Arglablin on the results of the combined treatment of patients with esophageal carcinoma. The use of Arglablin on the background of intensive radiation therapy contributed to a significant reduction of tumor volume, increased its regression and a reduction in the incidence of leucopenia in comparison with that without Arglablin.

*Key words.* esophageal cancer, combination therapy, phytotherapy, Arglablin, tumor size, survival.

Одним из путей дальнейшего повышения эффективности лучевой терапии является поиск оптимальных режимов распределения дозы во времени. К преимуществам интенсивного динамического облучения можно отнести

отсутствие субъективного ухудшения самочувствия на фоне лечения и иммуносупрессивного действия; развитие более выраженного биологического эффекта за счет синхронизации клеточного цикла опухоли [1, 2].

В настоящее время большое внимание уделяется не только физической, но и химической радиомодификации. Противоопухолевый препарат арглабин, выделенный из эндемичной для Центрального Казахстана полыни гладкой, прошел апробацию в лечении рака молочной железы при классическом и среднем фракционировании дозы. Препарат обладает селективным действием в отношении опухолевых тканей, не повреждая при этом здоровые ткани, нетоксичен. Применение арглабина при раке молочной железы повысило эффективность лучевой терапии (ЛТ) на 30% [3, 4].

Исследование возможности комбинации лучевой терапии динамическим фракционированием дозы и арглабина при раке пищевода (РП) является новаторским.

**Цель:** повышение эффективности лучевого лечения больных раком пищевода с использованием фитопрепарата арглабин.

**Методы:** за период 2004-2008гг. в КГКП «Карагандинский областной онкологический диспансер» пролечено 79 больных раком пищевода. Всем пациентам проведена дистанционная гамма-терапия (ДГТ) различными режимами фракционирования. По режиму фракционирования больные разделены на 2 группы. Из них 30 пациентов получали ЛТ классическим фракционированием дозы: по 2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до СОД 60-62 Гр (группа контроля). Пребывание в стационаре при режиме стандартного облучения составило в среднем  $50.4 \pm 1.4$  день.

Остальные 49 больных получали лучевую терапию динамическим фракционированием дозы: первые 3 дня РОД – 4.5 Грея, далее методом мультифракционирования: РОД – 1.2 Грея 2 раза в день с интервалом в 4.5 часа до СОД, эквивалентной 64-68 Грей классического фракционирования. В группе с проведением интенсивного облучения сроки пребывания в стационаре составили, в среднем  $36.6 \pm 0.9$  койки.

Пациенты основной группы разделены на две подгруппы. Из них 14 больных получали только лучевую терапию динамическим фракционированием (I подгруппа). На фоне лучевого лечения 35 больным основной группы (II подгруппа) перед сеансом вводили внутривенно 2% раствор арглабина из расчёта 370 мг/м<sup>2</sup>. Общее количество внутривенных введений арглабина – 20.

Суммарная доза препарата варьировала от 8000 до 14000 мг. Средний возраст больных составил  $63.9 \pm 1.2$  лет.

В основной и в контрольной группах преобладали пациенты с третьей стадией рака,  $(71.4 \pm 6.5)\%$  и  $(90.0 \pm 5.5)\%$ , соответственно. Опухоль располагалась в среднегрудном отделе пищевода у  $(67.1 \pm 5.3)\%$  и в нижнегрудном отделе у  $(29.1 \pm 5.1)\%$  больных.

Плоскоклеточный рак без ороговения наблюдали у  $(62.0 \pm 5.5)\%$ , плоскоклеточный рак с ороговением – в  $(35.4 \pm 5.4)\%$ , аденокарциному – в  $(1.3 \pm 1.3)\%$  и железистоплоскоклеточный рак в  $(1.3 \pm 1.3)\%$  случаев.

Оценку непосредственного клинического эффекта ЛТ проводили по методике предложенной ВОЗ, измерение объема первичной опухоли на основании рентгенологических данных, определяли степень регрессии опухоли, частоту лучевых реакций, выживаемость больных по таблице жизни.

Статистическая обработка проведена в программе STATISTICA 5.5.

**Результаты:** полный клинический ответ в основной группе отмечен у 19 больных, что составило  $(38.7 \pm 1.1)\%$ . В группе контроля при классическом фракционировании дозы полный ответ наблюдали всего у трех пациентов, что составило  $(10.0 \pm 5.5)\%$ , то есть на 28.7% меньше по сравнению с основной группой ( $p < 0.05$ ).

При оценке положительного клинического ответа разницы не отмечено. В основной группе больных положительный клинический эффект в виде полного и частичного ответа (ПО+ЧО) опухоли отмечен у 34 больных  $(69.3 \pm 6.6)\%$ , стабилизация процесса наблюдалась у 15 пациентов  $(30.6 \pm 6.6)\%$ , прогрессирования заболевания не отмечено. В контрольной группе сумму полного и частичного ответа наблюдали у 20 больных  $(66.6 \pm 8.6)\%$ .

Объем опухоли пищевода до начала лечения у больных основной группы, получавших лучевую терапию классическим фракционированием дозы,  $(8.32 \pm 2.2$  см<sup>3</sup>) оказался практически в два раза больше, чем у пациентов в контрольной группе  $(4.18 \pm 0.5$  см<sup>3</sup>). У больных в выделенных подгруппах основной группы объем опухоли одинаковый. Изменение объема опухоли пищевода на фоне проведенной лучевой терапии представлено в таблице 1. В основной группе больных объем опухоли по окончании лучевой терапии уменьшился в 3.6 раза, через месяц после ЛТ в 5.2 раза ( $p < 0.5$ ). В контрольной группе у пациентов объем опухоли по окончании ЛТ уменьшился в 2.2 раза, через месяц после ЛТ в 2.3 раза ( $p < 0.01$ ).

Таблица 1

**Изменение объема опухоли пищевода на фоне проведенной  
лучевой терапии**

Группы больных	Объем опухоли пищевода (M±m) см <sup>3</sup>		
	До лечения	После окончания ЛТ	После проведения ЛТ через месяц
Основная (n=49)	8.32±2.2	2.29±0.5*	1.6±0.5**
Контрольная (n=30)	4.18±0.5	1.89±0.4*	1.78±0.5**
Подгруппа I (n=14)	8.58±2.9	2.5±1.0	2.16±1.1**
Подгруппа II (n=35)	8.21±2.9	2.2±0.6*	1.36±0.6**
Всего (n=79)			

Примечание:  
\* – достоверность уменьшения объема опухоли после окончания ЛТ по отношению к объему до лечения;  
\*\* – достоверность уменьшения объема опухоли после проведения ЛТ через месяц по отношению к объему опухоли до лечения.

У пациентов подгруппы I, получавших ЛТ динамическим фракционированием дозы без арглабина, объем опухоли после окончания лечения уменьшился в 3.4 раза ( $p > 0.5$ ), через месяц после ЛТ в 4 раза ( $p < 0.5$ ). У пациентов подгруппы II, получавших ЛТ динамическим фракционированием дозы с арглабином, объем опухоли уменьшился после лечения в 3.7 раза, через месяц после ЛТ в 6 раз ( $p < 0.5$ ).

Таблица 2

**Регресс опухоли пищевода по окончании лучевой терапии и  
через месяц после ее проведения**

Группы больных	Регресс опухоли пищевода (M±m) %	
	После окончания лучевой терапии	Через месяц после проведения лучевой терапии
Основная (n=49)	62.4±4.3	78.2±4.1*

Контрольная (n=30)	55.3±7.1	72.9±5.6
Подгруппа I (n=14)	71.6±6.4	82.1±6.4
Подгруппа II (n=35)	58.7±5.4	76.8±5.4*
Всего (n=79)		
Примечание:		
* – достоверность степени регрессии опухоли после окончания ЛТ через месяц по отношению к степени регрессии по окончанию лучевой терапии (p<0.05).		

Степень регрессии опухоли пищевода по окончанию лучевой терапии и через месяц после ее проведения представлена в таблице 2.

Степень регрессии опухоли у больных РП после проведения ЛТ через месяц достоверно возросла у пациентов основной группы (на 15.8±5.2%) и в подгруппе, получавших лучевое лечение с арглабином (на 18.1±6.5%).

Частота развития лейкопении во время проведения лучевой терапии в обеих группах одинакова, она наблюдалась у одной трети пациентов. Но процент лейкопении в два раза выше в подгруппе больных, получавших лучевое лечение без арглабина, (50.0±12.1%) и (22.8±7.1)%, соответственно (t=1.96, p<0.5).

Картина развития лучевого эзофагита во всех группах одинакова, он развивается у двух трети пациентов независимо от вида фракционирования дозы и применения арглабина.

С целью анализа выживаемости больных РП использовали таблицу жизни, где определяли выживаемость во временном интервале жизни.

Функция выживания, указывающая на вероятность того, что пациент основной группы переживет первый год имеет очень высокий показатель, от (99.0±0.01)% до (81.9±0.08)%. К двум годам показатель функции выживания снижается до (69.8±0.12)%. Далее к трем годам этот показатель снижается до (41.2±0.17)%. В контрольной группе пациентов функция выживаемости к первому году опускалась до (84.9±0.09)%, ко второму году – до (55.9±0.15)%, к трем годам – до (35.6±0.15)%. Имеется явная тенденция к повышению функции выживания больных основной группы, но статистической разницы не получено (p<0.001).

В подгруппе больных, получавших лучевую терапию без арглабина, функция выживания на первый год имеет высокий показатель, от (96.4±0.05)% до (75.8±0.14)%. К двум годам показатель функции выживания снижается до

(45.2±0.17)%, к трем до (26.4±0.14)%. В подгруппе больных, получавших лучевую терапию с арглабином, функция выживания на первый год имеет показатель от (97.7±0.03)% до (86.9±0.09)%. К двум годам показатель функции выживания снижается до (65.2±0.17)%, к трем до (35.7±0.21)%. Во второй подгруппе показатели выживаемости несколько выше, данные статистически значимы ( $p < 0.001$ ).

#### **Выводы:**

1. При проведении лучевой терапии динамическим фракционированием дозы получен такой же положительный клинический эффект, как при лучевой терапии классическим фракционированием, но полный клинический ответ отмечен в (38.7±1.1)% случаев, что на 28.7% выше, чем при классическом фракционировании ( $p < 0.05$ ).

2. Применение арглабина на фоне интенсивной лучевой терапии способствовало достоверному уменьшению объема опухоли, повышению показателя ее регрессии и снижению частоты развития лейкопении по сравнению с таковой без арглабина.

3. Выживаемость больных раком пищевода, получавших лучевую терапию с арглабином, выше, чем у пациентов, получавших лечение без арглабина ( $p < 0.001$ ).

#### **Литература:**

1. Акимов А. А., Иванов С. Д., Хансон К. П. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований // Вопр. онкологии. – 2003. - № 3. – С. 288-293.
2. Виноградов В.М., Василевская И.В., Исаева Е.И. с соавт. Основные принципы и реализация интенсивной лучевой и фармаколучевой терапии онкологических больных // Вопр. онкологии. – 2003. - № 5. – С. 587-590.
3. Досаханов А.Х., Е. В. Кострова Е.В., Бочкова Н.В., Сирота В.Б. Радиомодификация арглабином и кселодой при нестандартном фракционировании при раке молочной железы / // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. - № 1. – С. 43.
4. Сирота В. Б., Мусулманбеков К. Ж. Арглабин в лечении местнораспространенного рака молочной железы//Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - № 2. – С. 72-75