

дозволяє максимально використати ефект збереження радіочутливості тиреоїдних клітин, що втрачається при подовшених термінах радіойодотерапії.

Прикладом конкретного застосування даного способу лікування можуть служити історії хвороби № 2418, 4135 та 9121.

Хворій С., 1969 року народження, 12.01.2008 р. проведено хірургічне лікування з приводу РЦЗ: тиреоїдектомія, серединна дирекція шії, лімфаденектомія. Патогістологічний висновок № 857 та 123: папілярний рак, його метастази в лімфатичні вузли шії.

Перший курс радіойодотерапії проведено 22.02.2008 р. (історія хвороби № 2418) — 4360 МБк  $Na^{131}I$ . Другий курс радіойодотерапії проведено 20.05.2008 р. (історія хвороби № 4135) — 6612 МБк  $Na^{131}I$ . Третій — 28.10.2008 р. (історія хвороби № 9121) — 9080 МБк  $Na^{131}I$ . Таким чином, хвора С. за три етапи радіонуклідної терапії, проведеної протягом 9,5 міс. після хірургічного лікування, отримала сумарну активність  $Na^{131}I$  20252 МБк.

Рентгенографія органів грудної порожнини (08.12.2008 р.) — дані про метастатичний процес відсутні. Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (09.12.2008 р.) — ознак вогнищевої патології в легенях та середостінні не виявлено. Магнітно-резонансна томографія органів грудної порожнини (10.12.2008 р.) — органічна патологія в досліджених ділянках відсутня. Сцинтиграфія ділянки шії та грудної клітки з  $Na^{131}I$  (282 МБк) від 12.12.2008 р. — накопичення радіофармпрепарату відсутнє, ефект лікування.

Терміни спостереження за 24 хворими, у яких було досягнуто позитивного ефекту: 4 пацієнтів — 5 років; 9—4; 11—3; 3—2 роки; 1 пацієнта — 10 міс.

Таким чином, запропонована терапія є ефективним способом лікування хворих на РЦЗ з множинними метастазами в легені. Скорочення термінів лікування до 10—12 міс. дозволяє значно зменшити фінансові витрати, необхідні для терапії даної категорії онкологічних хворих. Результатом лікування є підвищення тривалості та якості життя пацієнтів. Необхідні подальші дослідження, спрямовані на вдосконалення лікування хворих на рак щитоподібної залози з множинними метастазами в легені.

### Література

1. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей. — М.: Медицина, 1996. — 201 с.
2. Мечев Д.С., Фірсова М.М., Полякова Н.І., Крушинський М.В. // УРЖ. — 2004. — Т. XII, вип. 3. — С. 319—322.
3. Nuclear Oncology: diagnosis and therapy /Eds. I. Khalkhaly, J. Maublant, S. Goldsmith. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — 563 p.
4. Астан'єва О.М., Афанасьєва Н.І., Васильєв Л.Я. та ін. // УРЖ. — 2004. — Т. XII, вип. 3. — С. 459—464.
5. Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Синюта Б.Ф. та ін. // Пром. діагност., пром. тер.: Зб. наукових робіт Асоціації радіологів України. — К., 1998. — Вип. 2. — С. 92—93.

Д.С. Мечев, М.М. Фірсова, Н.І. Полякова, Т.М. Говоруха

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

### Досвід використання препарату «Кселода» при модифікації радіонуклідної та променевої терапії

### An experience of Xeloda application to radiomodification of radionuclide and radiation therapy

**Summary.** The results of treatment of 136 patients in whom Xeloda was used as a radiomodifier of radionuclide (metastatic breast cancer) and radiation (medulloblastoma and brain metastases) therapy were analyzed. Considerable (1.5-2 times) increase of qualitative and quantitative parameters of the quality of life and efficacy of complex therapy were noted in these patients.

**Key words:** radionuclide and radiation therapy, radiomodification, Xeloda, metastatic breast cancer, brain metastases.

**Резюме.** Проаналізовані результати лічення 136 больних, у которых в качестве радиомодификатора при радионуклидной (метастатический рак грудной железы) и лучевой (медуллобластома и метастазы злокачественных опухолей в головной мозг) терапии использовался химиотерапевтический препарат «Кселода». Отмечено достоверно значительное улучшение (в 1,5–2 раза) качественных и количественных параметров оценки качества жизни и эффективности комплексной терапии этой категории больных.

**Ключевые слова:** радионуклидная и лучевая терапия, модификация радиочувствительности, препарат «Кселода», метастатический рак грудной железы, метастазы опухолей в головной мозг.

**Ключові слова:** радіонуклідна та променева терапія, модифікація радіочутливості, препарат «Кселода», метастатичний рак грудної залози, метастази пухлин у головний мозок.

Світова і вітчизняна наука, крім удосконалення апаратури і методів променевої та радіонуклідної терапії, володіє багатим досвідом різних варіантів модифікації радіочутливості. Для реалізації цих можливостей на етапах розвитку радіобіології були запропоновані різні, як фармакологічні, так і біофізичні, методи впливу на радіочутливість тканин: гіпертермія — локальна і загальна штучна гіперглікемія; оксигенація; гіпоксія; нестандартне фракціонування добової дози опромінення; системне введення хіміопрепаратів; внутріпухлинне введення радіосенсибілізаторів; сенсибілізація низькою дозою опромінення.

Мета застосування цих методів — підвищення радіочутливості радіорезистентних клітин пухлини до іонізуючого випромінювання або зниження радіочутливості нормальних навколишніх тканин. Серед вищенаведених методів радіосенсибілізації найперспективнішим є системне синхронізоване введення хіміопрепаратів як сенсибілізаторів у процесі променевої чи радіонуклідної терапії.

В історичному аспекті було зроблено чимало спроб знайти оптимальний препарат у цьому напрямку — 5-фторурацил (5-ФУ), фторафур, доксорубіцин та ін. [1]. Однак їх суттєвими недоліками є необхідність введення високих доз, що призводить до значного

токсичного впливу, важкопрогнозована варіабельність концентрації препаратів у пухлинах, нелінійність фармакокінетики та нестабільні періоди напіввиведення. З цього погляду на особливу увагу заслуговує препарат нового покоління — капецитабін («Кселода»), який вже зарекомендував себе як ефективний хемопрепарат у комплексному лікуванні пухлин грудної, підшлункової залози, мозку, печінки, прямої кишки [2, 3].

Метою даної роботи стало проведення аналізу 5-річних спостережень за хворими, які отримували радіонуклідну і променеву терапію (ПТ) на фоні синхронного введення кселоди як радіосенсибілізатора, направлено на підвищення радіочутливості радіорезистентних пухлин.

Нами проаналізовано результати лікування 136 хворих з такими патологіями:

рак грудної залози з метастазами в кістки (36), кістки і печінку (12); метастатичні пухлини головного мозку (рак грудної залози, легенів, нирок) — 64; рак щитоподібної залози з метастазами в лімфовузли і легені — 14; медулобластома високого ступеня ризику з метастазами за межі ЦНС — 10.

Радіонуклідну терапію метастазів у кістки за допомогою  $^{32}\text{P}$  і  $^{89}\text{Sr}$  (48 хворих) проводили за схемою, яка включала гормональну терапію, введення бісфосфонатів (препарат «Зомета»), препаратів кальцію (кальцій  $\text{D}_3$ -Нікомед) і, за необхідності, локальну ПТ [4].

Радіонуклідну терапію раку щитоподібної залози з допомогою  $^{131}\text{I}$  проводили за відомою методикою [5]

без використання ПТ (високодиференційовані форми).

Променеву терапію медулобластом і метастазів пухлин у головний мозок проводили методом гіперфракціонування (ГФПТ), який також вважається одним з модифікувальних засобів [6].

Препарат «Кселода» як сенсибілізатор призначали перорально по 1000 мг двічі на добу з інтервалом між прийомами 12 годин. Сумарна курсова доза за 30 днів прийому становила 60 грамів — вдвічі менше, ніж при монотерапії (табл. 1).

За рахунок кумулятивного механізму дії препарату та постійного його прийому кожні 12 годин протягом лікування в пухлинах створюється стабільна концентрація препарату, необхідна для підвищення ефекту комплексної терапії.

Ефективність лікування оцінювали за допомогою адекватних діагностичних методів (рентгенографія, сцинтиграфія, УЗД, відповідні клініко-лабораторні аналізи), а також визначення якості життя (шкала Карновського), показників середньої медіани виживаності і періодів безбольової ремісії.

Як свідчать отримані результати (табл. 2, 3), введення препарату «Кселода» у схему лікування значно і вірогідно ( $p < 0,5$ ) поліпшує якість життя, збільшує періоди безбольової ремісії і середню медіану виживаності. Виняток становлять тільки результати спостереження хворих з високодиференційованим раком щитоподібної залози — позитивної дії кселоди у 14 пацієнтів ( $p > 0,5$ ) не виявлено.

Таблиця 1

Режим дозування кселоди

Вид терапії	Площа поверхні тіла	Доза на прийом, мг, двічі на добу	Кількість таблеток	
			зранку	ввечері
Монотерапія	1,67–1,78	2150	1/150мг + 4/500мг	1/150мг + 4/500мг
Модифікатор	1,67–1,78	1000	2/500мг	2/500мг

Таблиця 2

Середня тривалість життя хворих при радіонуклідній терапії метастазів раку грудної і щитоподібної залози, місяців

Локалізація первинної пухлини, залоза	Кількість хворих	Терапія		Статистична обробка
		традиційна (без кселоди)	з кселодою	
Грудна	48	14 ± 4,2	23 ± 1,3	$p \leq 0,5$
Щитоподібна	14	18 ± 2,1	21 ± 2,2	$p \geq 0,5$

Таблиця 3

Середня тривалість життя хворих з метастатичними пухлинами головного мозку залежно від методів лікування та локалізації первинного осередку, місяців

Локалізація первинної пухлини	Кількість хворих	Вид променевої терапії			Статистична обробка
		Традиційна ПТ	ГФПТ	ГФПТ + кселода	
Грудна залоза	34	15 ± 2,8	23 ± 2,2	32 ± 2,0	$p \leq 0,5$
Легені	20	13 ± 2,6	19 ± 2,0	28 ± 2,2	$p \leq 0,5$
Нирки	10	11 ± 2,4	17 ± 2,6	26 ± 2,1	$p \leq 0,5$
Медулобластома	10	12 ± 2,2	16 ± 2,4	22 ± 1,5	$p \leq 0,5$

Серед хворих на рак грудної залози є досить цікаві спостереження, які потребують подальшого більш глибокого вивчення: в 36 пацієнток, які у схемі лікування отримували гормональні препарати, зомету і кселоду протягом 2,5–3 (а іноді і 4) років спостереження, метастазів у печінку не виявлено; у 12 пацієнток, які почали лікування кселодою при наявності метастазів у печінку, в 6 випадках (50 %) спостерігалось часткове або повне знищення патологічних осередків; якість життя за шкалою Карновського у цих пацієнток була на рівні 50–60 впродовж 2–3 років.

Серед групи хворих з метастатичними ураженнями головного мозку також помітна позитивна роль кселоди: найістотніше збільшення середньої тривалості життя спостерігалось у пацієнток з метастазами раку грудної залози (вдвічі) — з  $15 \pm 2,8$  при традиційній радіотерапії до  $32 \pm 2,0$  при ГФПТ + кселода; через 3–4 міс. після завершення лікування за схемою ГФПТ + кселода повну або часткову регресію метастатичних осередків було констатовано в 65 % хворих (11,7 і 36,5 %) при тільки традиційній чи гіперфракціонованій терапії відповідно; 4-річна виживаність хворих при використанні тільки ГФПТ складала 3,8 % порівняно з 12,9 % при ГФПТ + кселода (втричі більша).

У роботі вперше проаналізовано використання радіомодифікаторів (на прикладі препарату «Кселода»)

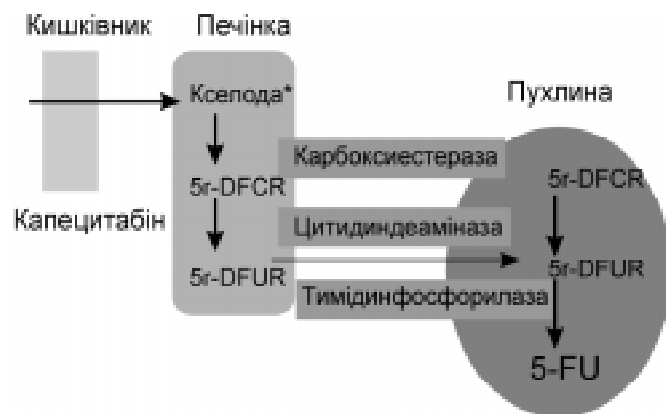


Рис. 1. Схема етапів ферментативної активації капецитабіну до активного метаболіту 5-FU

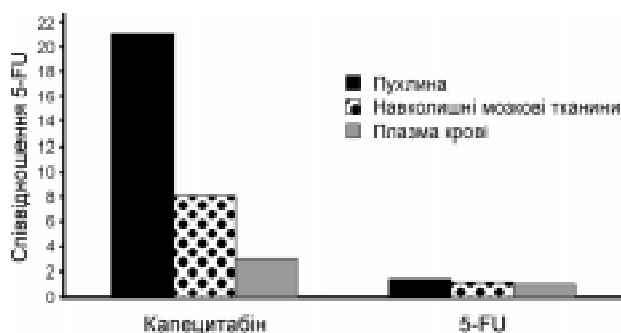


Рис. 2. Порівняння концентрацій 5-FU в пухлині, навколишніх тканинах та плазмі крові у разі прийому капецитабіну та звичайного 5-FU

при радіонуклідній терапії 48 хворих на метастатичний (кістки, печінка) рак грудної залози. В цій групі хворих, як і іншій (ПТ медулобластом і метастазів у головний мозок — у 74 пацієнтів) досягнуто вірогідно значного поліпшення всіх якісних і кількісних параметрів, за якими в роботі оцінювали ефективність лікування. З цього випливає, що кселода може вважатися на сьогоднішній день одним з найперспективніших хімічних радіомодифікаторів для радіонуклідної та променевої терапії.

Висока реалізація модифікувальних властивостей препарату «Кселода» та низька системна токсичність зумовлені тим, що капецитабін, легко проникаючи в пухлинні клітини, розщеплюється до активної форми, а саме до 5-ФУ (рис. 1), тільки під дією ферменту тимідинфосфорилази, концентрація якого значно вища в пухлині, ніж у навколишніх здорових тканинах. За рахунок такого механізму дії капецитабіну концентрація 5-ФУ в пухлині в десятки разів вища, ніж у прилеглих здорових тканинах та плазмі крові (рис. 2). Це, в свою чергу, забезпечує низьку системну токсичну дію препарату та зумовлює його високу фармакологічну активність.

При цьому, як видно з ряду іноземних публікацій [7, 8], мішенями дії кселоди є: блокування рецепторів — факторів росту пухлин (тимідинфосфорилази, тирозинкінази), що забезпечують передачу відповідних сигналів: ефективна блокада передачі проліферативного сигналу і, як наслідок, апоптоз ракової клітини;

інгібіція неангіогенезу, що, як правило, супроводжує прогресування пухлин: протидія індукції судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР), який бере безпосередню участь у прогресуванні, рецидивуванні та метастазуванні пухлин; ця мішень також веде до апоптозу ракових клітин.

Незважаючи на те, що механізми (мішені відносно кселоди) потребують подальшого глибокого вивчення, сьогодні можна впевнено констатувати перспективність цього препарату як у вигляді радіосенсибілізатора, так і ад'ювантної монотерапії (продовження курсів кселоди після закінчення радіонуклідної чи променевої терапії).

Таким чином, уперше проаналізований матеріал відносно включення кселоди до схеми комплексного лікування метастатичного раку грудної залози (радіонуклідна і гормональна терапія, зомета, Кальцій- $D_3$  — Нікомед) показав вірогідно виражене поліпшення якісних і кількісних параметрів оцінки ефективності терапії таких хворих. Включення кселоди як радіомодифікатора при гіперфракціонованій ПТ медулобластом і метастазів пухлин у головний мозок також вірогідно (в 1,5–2 рази) підвищує показники регресії осередків і виживаності цих хворих.

При лікуванні пацієнтів з метастазами раку щитоподібної залози в легені, кістки, лімфовузли введення кселоди в схему лікування не поліпшує результатів комплексної терапії цієї групи хворих.

## Література

1. Барабой В.А., Белоконь Ю.Н., Зинченко В.А. Вторичная радиорезистентность клеток и пути ее преодоления // Журн. АМН Украины. – 1999. – Т. 5, № 3. – С. 453–469.
2. Бычков М.Б. с соавт. // Вест. Моск. онкол. общ.-ва. – 2004. – № 1. – С. 504–508.
3. Гершанович М.Л. с соавт. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. – СПб, 2006. – 143 с.
4. Мечев Д.С. із співавт. // УРЖ. – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 418–421.
5. Астап'єва О.М. із співавт. // Там же. – 2004. – Т. XII, вип. 3. – С. 459–464.
6. Лазар Д.А. із співавт. // Там же. – Вип. 2. – С. 181–183.

Т.А. Начьотова, О.Ю. Шелудько, С.Х. Череватова  
ДУ «Інститут охорони здоров'я  
дітей і підлітків АМН України», Харків

### Особенности уровня инсулиноподобного ростового фактора-1 у дівчат-підлітків з олігоменореєю і вторинною аменореєю

### The peculiarities of insulin-like growth factor-1 level in teen-age girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea

**Summary.** Investigation of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in teen-age girls with menstrual cycle disorders demonstrated a significant contribution of IGF-1 in teen-age girls when hyperprolactinemia and hyperinsulinemia were absent.

**Key words:** teen-age girls, oligomenorrhea, secondary amenorrhea, insulin-like growth factor-1, hormonal status.

**Резюме.** При изучении содержания в крови инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла получены данные о весомом вкладе ИФР-1 в патогенез ОМ и ВА у них при отсутствии гиперпролактинемии и гиперинсулинемии.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, олигоменорея, вторичная аменорея, инсулиноподобный фактор роста-1, гормональный статус.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, олігоменорея, вторинна аменорея, інсуліноподібний ростовий фактор-1, гормональний статус.

Висока розповсюдженість порушень менструального циклу серед дівчат-підлітків та не завжди задовільні результати їх лікування диктують необхідність поглиблення уявлень про механізми формування вказаної патології і, на їх підставі, розробок нових методів корекції цих порушень.

Останнім часом все більше уваги приділяється вивченню впливу інсуліноподібного ростового фактора (ІРФ-1) на функціонування статеві системи. Запропоновано модель нейроендокринної регуляції функції репродуктивної системи за участю ІРФ-1. Встановлено, що ІРФ-1 у гранульозних клітинах яєч-

ника підвищує активність ароматазної системи, базальну секрецію естрадіолу і прогестерону, синтез ДНК [1–3]. За даними ряду дослідників, у тканинах матки і гіпоталамуса рівень естрогену здатний регулювати експресію генів ІРФ-1 [4, 5]. Водночас є відомості про регулюючу роль ІРФ-1 стану рецепторного апарату яєчників [6]. Проте дані літератури про роль ІРФ-1 у виникненні порушень менструального циклу у дівчат-підлітків, попри актуальність проблеми, практично відсутні, що і визначило мету наших досліджень. Нею стало вивчення вмісту в крові ІРФ-1 у дівчат-підлітків з олігоменореєю (ОМ) і вторинною аменореєю (ВА).

Для реалізації поставленої мети ми проаналізували показники концентрації в сироватці крові ІРФ-1, пролактину (ПРЛ), естрадіолу ( $E_2$ ), тестостерону (Т) та інсуліну у 67 дівчат 14–17 років, обстежених з приводу ОМ і ВА у відділенні дитячої гінекології нашого інституту. Перелічені біологічно активні речовини визначали у сироватці крові на установці для радіохімічних досліджень «Наркотест» (реактиви Immunotech, Чехія). Контролем служили показники дівчат того ж віку на 5–7-й день менструального циклу без тяжких хронічних захворювань, із гармонічним фізичним розвитком та дефінітивною стадією розвитку вторинних статевих ознак і менструальним віком не менше 2 років.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета програм Statgraphics Plus 3.0. Для оцінки вірогідності відмінностей використовували критерії кутового перетворення Фішера « $\phi$ », Вілкоксона–Манна–Уїтні « $u$ » [7].

Як показали результати досліджень, оптимальні значення рівня ІРФ-1 у дівчат-підлітків контрольної групи були не менше 390 нг/мл (табл. 1).

Лише у 35,8 % досліджених з ОМ і ВА рівень ІРФ-1 був оптимальним (нормальним), що значно рідше, ніж зниженим (відносно оптимальних показників) значенням (64,2 %,  $p_\phi < 0,05$ ). Вірогідних відмінностей рівнів ІРФ-1 при помірній гиперпролактинемії не виявлено. В той же час при нормопролактинемії знижений рівень ІРФ-1 реєструвався вдвічі частіше, ніж його нормальні значення (рис. 1).

Проведення зворотного аналізу показало, що частота гиперпролактинемії у дівчат із нормальними значеннями ІРФ-1 (група I,  $n = 24$ ) була значно вища, ніж у хворих із зниженим рівнем ІРФ-1 (група II,  $n = 43$ ) — 20,8 % і 4,7 % відповідно,  $p_\phi < 0,05$ .

При гіпоестрогенемії знижений рівень ІРФ-1 зустрічався частіше від його нормальних значень (рис. 2), тоді як при нормальному вмісті  $E_2$  в сироватці крові частота нормального і зниженого рівня ІРФ-1 не відрізнялася.

Таблиця 1

Статистичні показники вмісту в крові ІРФ-1 у здорових дівчат-підлітків, нг/мл

Середнє значення, М	Стандартна похибка, м	M+2m	M-2m	Медіана	75-перцентиль	25-перцентиль
442,67	24,57	491,81	393,53	408,5	393,0	459,5