

GEFLUORINEERDE PIRIMIDINES AS RADIOSENSITISEERDERS IN DIE BEHANDELING VAN MAAGKANKER*

G. FALKSON,† M.B., CH.B., M.MED. (INT.) (PRET.), M.D., *Departement van Interne Geneeskunde, Universiteit van Pretoria*

Hierdie kliniese studie wat in 1959 begin is, handel oor die waarde van gekombineerde fluorourasiel (FU) en telekobalt-terapie in pasiënte met gevorderde maagkanker.

'n Totaal van 137 pasiënte wat gekombineerde FU en bestraling ontvang het, word met 12 pasiënte wat slegs bestraling, 18 pasiënte wat slegs FU, en 17 pasiënte wat ander sitostatika plus bestraling ontvang het, vergelyk.

Uitwerking van Bestraling op Selstruktuur Funksie

Vroeë werk het getoon dat beide mitotiese ophoud en selafsterwe kenmerke van bestralingskade van die selkern is. Meer onlangse werk toon steeds dat bestraling van genetiese materiaal meer effektief as sitoplasmabe-straling in die vernietiging van selle is.^{1,2} Sitoplasmaskade is egter relatief meer effektief in spesifieke selfunksiever-swakking, bv. van oksidatiewe fosforilasie.³ Die rol van die sitoplasma in post-bestralingverandering is van belang, en ondersoek het hierop lig gewerp: sowel die teenwoor-digheid van toksiese produkte^{4,5} as die bestaan van ver-anderinge in isoelektriese punt, wat waarskynlik met veranderinge in ribo-kern-proteïen in verband staan, mag steuring in kern en sitoplastiese werksverhouding aandui.^{6,9}

Deoksikernsuur (DNA)-sintese. Fosforinkorporasie in DNA is deur ioniserende bestraling gehinhibeer.¹⁰ Die inbou van verskillende gemerkte voorlopers soos adenien, orotiensuur, formate, fosfate en tiamidien word ook belem-mer.

Sel ribo-kern-proteïen is uiters gevoelig vir deurdring-ende bestralings, en dit is biochemies bewys.⁷ Die ribonu-kleïensuur (RNA) in mitochondria is meer sensitief vir ioniserende bestraling as die RNA in mikrosomes.^{6,9}

Uitwerking van 5-Fluorourasiel

5-FU veroorsaak selafsterwe te wyte aan ongebalan-seerde groei. Die volgende is in hierdie verband van belang:

1. Die uitwerking op die gebruikneming van voorlopers vir *de novo* sintese van die tiamien gedeelte van kernsuur, en die voorkoming van die metielasie-reaksie wat deur timidilaatsintese (wat deoksiuridiliensuur na timidiliensuur omsit) bemiddel word—dus belemmering van DNA sintese.¹¹⁻²⁰

2. Die inlywing in RNA in om valse RNA voort te bring.^{12,21}

3. FU inhibeer die sintese van RNA egter nie so doel-treffend soos wat dit DNA sintese affekteer nie. Voor-koming van inlywing van urasiel en orotiensuur in RNA vind ook plaas.

FU word stadiger deur sommige tumorselle as deur normale selle ontaard.

GEKOMBINEERDE CHEMOTERAPIE EN RADIOTERAPIE

Sedert die ontdekking van die beskadigende uitwerking van ioniserende bestralings op selle, is daar pogings aan-

*Voordrag gelewer by die Tweejaarlikse Gesamentlike Kongres van die Vereniging Interniste (M.V.S.A.), die Suidelike Afrikaanse Hartvereniging, en die Vereniging van Endokrinologie, Metabolisme en Diabetes, Oktober 1964, Pretoria.

†In besit van 'n toekening van die Suid-Afrikaanse Kankervereniging.

gewend om die bestralingsgenesbaarheid-syfer van malig-ne neoplasmas deur die gelyktydige toediening van ver-skillende middels, te verhoog.

Gekombineerde chemo-radioterapie mag vir verskillende uitwerkings gebruik word:

1. Om die radiosensitiwiteit van die tumorsel te verhoog.
2. Om die herstel van die bestralingsverandering te voor-kom.
3. Om die tumorsel minder weerstandbiedend te maak.
4. Om die uitwerking van die ioniserende bestraling op die tumorselle te potensieer.
5. Om die weerstand van die gasheer te verhoog.

Hierdie prosesse is nie wederkerig uitsluitend nie maar kan saamgaan.

Die probleem van die bestralingsrespons wysiging in menslike kankerterapie is ingewikkeld omdat ons nooit by 'n enkele respons, soos kankerodende uitwerking, betrokke is nie, maar altyd by interverwantskap-response, nl. die totale gasheer-tumor respons.

Sedert die oorspronklike verhandeling deur Heidelberger en sy medewerkers in 1958²³ van die keuringsproewe van gefluorineerde pirimidines, en hulle bewyse dat die kombi-nasie van FU en röntgen-bestraling voortrefliker as enigeen alleen teen gevestigde tumor, nl. sarkoom 180 en adenokar-sinoom 755, was, het baie wetenskaplikes oor gekombi-neerde gehalogeneerde pirimidines en bestraling, werk gelewer. Vermund en sy medewerkers²⁴ het die bevindings van Heidelberger *et al.* bevestig en het hierdie bevindings na spontane mammakarsinome in muise uitgebrei. Bag-shaw²⁵ het dieselfde uitwerking op selle wat *in vitro* ge-groei het, gevind. Hierdie waarneming is na die kliniek uitgebrei deur B. E. Hall wat in 1959, tydens 'n fluoroura-siel-simposium in Madison, 'uitstekende' antitumor uit-werking van gekombineerde X-straal en 5-FU terapie op primêre brongokarsinome gerapporteer het.

In Februarie 1960²⁶ het ons op 2 pasiënte, wat 'n destydse onbeskryfde vorm van behandeling vir maag-kanker (5-FU plus radioterapie) ontvang het, verslag gedoen. Albei hierdie pasiënte het 'n goeie objektiewe respons getoon. Opvolgende publikasies deur ons groep in 1962²⁷ en 1963,²⁸ het die grootste aantal gevalle van maagkanker, wat op hierdie manier behandel is, beskryf. Die velveranderinge wat a.g.v. die gekombineerde 5-FU en radioterapie ontstaan het, is deur ons in 1962²⁹ en 1964³⁰ beskryf.

ONS EIE WERK

Slegs pasiënte met nie-opereerbare maagkanker is in hierdie reeks ingesluit.

Groep I: 12 pasiënte wat slegs radioterapie ontvang het.

Groep II: 18 pasiënte wat slegs 5-FU ontvang het.

Groep III: 17 pasiënte wat ander sitostatika plus klein dosisse bestraling, ontvang het.

Groep IV: 39 pasiënte wat gekombineerde FU en 'n aanvangsdosis radioterapie van meer as 1.500r ontvang het, gevolg deur behandeling

soos in Groep V, met 6 weeklikse tussenposes.

Groep V: 82 pasiënte het 5-FU en bestraling as volg ontvang:

5-FU is op dieselfde dag as wat bestraling gegee is, toegedien. Die dosis wat gebruik is, is ± 12 mg./kg./dag, vir 5 dae. In die meeste gevalle is radioterapie deur middel van 'n Siemens 3,600 curie telekobalt eenheid, fokus-vel-afstand 60 cm., deur een anterior velgang 13 cm. \times 13 cm. oor die maagarea na fluoroskopiese lokalisasie, toegedien. 'n Totaal van 1,500r is oor 5 dae toegedien. Die gekombineerde behandeling is dan elke 6 weke, vir die eerste 5 of 6 behandelings, herhaal en met baie langer tussenposes daarna.

Groep VI: 18 pasiënte wat 5-FU plus telekobalt soos in Groep V ontvang het, maar 'n ander sitostatika is tot die behandeling bygevoeg.

Onder die pasiënte wat slegs radioterapie ontvang het, was die tumordosis nie altyd dieselfde nie, bv. 2,000r in 2 weke of 6,000r in 6 weke. In Groep II wat slegs 5-FU ontvang het, is 15 mg./kg./dag vir 5 dae gegee en $7\frac{1}{2}$ mg./kg. is op die 7de dag gegee mits geen toksiese tekens verskyn het nie.

Die pasiënte in die verskillende behandelingsgroepe kan rofweg vergelyk word—met inagneming van die omvang van uitsaaiings en algemene kliniese toestand.

Een-en-sestig pasiënte het leweruitsaaiings gehad en die ander het almal óf limfkliermetastases en/óf peritoneale metastases, wat nie tydens chirurgie verwyder is nie, gehad; 56 pasiënte was ouer as 70 jaar; 99 was ouer as 50 jaar; en 31 was jonger as 50 jaar. 142 was mans en 44 vrouens.

'n Simbool wat aandui waartoe elke pasiënt in staat was, is by die begin van behandeling aan elke pasiënt gegee. Nege pasiënte was A, d.i. normale aktiwiteit; 57 was B, d.i. nie in staat om te werk nie, maar kan tuis in meeste van persoonlike behoeftes self voorsien; 88 was C, d.i. nie in staat om vir hulself te sorg nie; 32 was D, d.i. baie siek en bedlënd (Tabel I).

TABEL I. RESPONS VAN PASIËNTE EN AKTIWITEITSTOESTAND (PS)

Groep	I	II	III	IV	V	VI
<i>Totale aantal</i>						
<i>Pasiënte</i>	12	18	17	39	82	18
PS by aanvang van behandeling:						
A ..	2	—	1	3	3	1
B ..	6	6	2	13	21	8
C ..	4	8	10	19	40	8
D ..	—	4	4	4	18	1
Beter of baie beter ..		16.6%	17.6%	56.4%	53.7%	55.5%
Onveranderd of slegter	100%	83.4%	82.4%	43.6%	46.3%	45%

Die respons is as volg geklassifiseer:

Baie beter—algehele of so te sê algehele remissie.

Beter—definitiewe subjektiewe beterskap met gunstige objektiewe veranderinge in alle meetbare kriteria's vir 1 maand of meer.

Onveranderd—die pasiënt se toestand bly onveranderd.

Slegter—die pasiënt se toestand het versleg.

'n Verdere groep pasiënte met maagkanker word tans met 'n kombinasie van telekobalt en 5IUDR behandel, maar die respons in dié groep is baie teleurstellend.

RESULTATE

Nie een van die pasiënte wat slegs bestraling ontvang het, het verbeter nie. Drie van die 18 pasiënte wat slegs 5-FU ontvang het, het verbeter. Drie van die 17 pasiënte wat chemoterapie (anders as 5-FU) plus radioterapie ontvang het, het verbeter. Twee-en-twintig van die 39 pasiënte wat groot dosisse bestraling plus 5-FU ontvang het, was baie beter of beter. Vier-en-twintig van die 82 pasiënte wat 12 mg./kg. 5-FU/dag vir 5 dae, plus telekobalt 1,500r gedurende dieselfde 5 dae ontvang het, was baie beter of beter. Hierdie syfers word in Tabel I aangegee.

Die tydperk wat die respons geduur het, word in Tabel II gesien. Die oorlewings tydperk is in Tabel III getabelleer. Die respons van die pasiënte in Groep IV en V, in ooreenstemming met waartoe hulle in staat was, word in Tabel IV gesien. Van spesiale betekenis is dat newe-effekte van terapie in Groep IV meer ernstig was as in Groep V.

TABEL II. REMISSIETYD

Groep	I	II	III	IV	V	VI
<i>Totale aantal</i>						
<i>Pasiënte</i>	12	18	17	39	82	18
Langer as 2 jaar				1	1	
Langer as 18 maande				3	3	1
Langer as 12 maande				1	6	1
Langer as 6 maande				7	14	7
Langer as 3 maande		3	2	5	12	1
Minder as 3 maande			1	5	8	1

TABEL III. OORLEWINGSTYD SEDERT DIE BEGIN VAN BEHANDELING IN MAANDE

	0—3	4—6	7—9	10—15	16—24	Langer as 24
Groep I:						
12 pasiënte	75%	8%	17%			
Groep II:						
18 pasiënte	70%	30%				
Groep III:						
17 pasiënte	70%	23.5%	6.5%			
Groep IV:						
39 pasiënte	50%	20%	2.5%	12.5%	12.5%	2.5%
Groep V:						
82 pasiënte	40.5%	19.5%	14.6%	17%	6%	2.4%
Groep VI:						
18 pasiënte	11%	44%	16.5%	22.5%	6%	

TABEL IV. RESPONS VAN PASIËNTE IN GROEP IV EN V

PS by begin	Groep IV 39 pasiënte				Groep V 82 pasiënte			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Beter ..	3	5	11	3	2	13	24	5
Onveranderd of slegter	—	7	8	2	1	7	17	13

Die omvang van beterskap is volgens die verligting van simptome, toename in aktiwiteit, gewigstoename, verdwyning van tasbare tumormassa, radiologiese bewys van herwinde maagfunksie, opklaring van geelsug en verlaging van verhoogde alkaliese fosfatase en vermeerderde velkatalase-aktiwiteit gemeet. Die aantal pasiënte wat baie beter was, was 3 in Groep II, 7 in Groep IV, 19 in Groep V en 2 in Groep VI.

BESPREKING

Klinies is die resultate van gekombineerde terapie (waar matige dosisse van 5-FU saam met klein dosisse bestraling

gebruik word) meer voortreflik as wanneer òf bestraling alleen, òf groter dosisse bestraling plus 5-FU gebruik is.

Die uitwerking van die kombinasie van die twee behandelings, het ten minste 'n addisionele uitwerking op tumor-selle. Onmiddellike toksiese effekte is baie minder as dié wat in behandeling met òf 5-FU òf bestraling alleen in volle dosisse, opgemerk is.

Ons het die oorgevoeligheid wat 5-FU in velweefsel teenoor ioniserende en ander bestraling opwek, in 1962 beskryf. Dit is van belang dat seniele en solare keratose sowel as ware, klein velkankers besonder gevoelig is vir die uitwerking. Areas van eriteem na minimale sonlig-blootstelling is altyd rondom hierdie areas uitgesproke, en die letsels verdwyn gewoonlik wanneer die eriteem afneem. Dit dui op 'n uitgesoekte oorgevoeligheid van neoplastiese, teenoor normale weefsel. Hierdie uitwerking kan nie slegs aan verdunning van die vel toegeskryf word nie. Geen belangrike lever-, nier-, pankreas- of hartveranderinge is selfs onder dié pasiënte wat langer as 3 jaar geleef het, vandat behandeling met 5-FU en telekobalt begin is, opgemerk nie—veranderinge wat tog wel ver wag kon word as enige van die pasiënte wat radikale dosisse van radioterapie ontvang het, so 'n lang tydperk sou geleef het.

Ons resultate dui daarop dat alhoewel normale weefsel-reaksie tot bestraling deur 5-FU verhoog word, die terapeutiese verhouding tussen tumor en normale weefsel nog meer deur kombinasie FU en bestraling verbeter word.

Wanneer terapeutiese dosisse van bestraling gebruik word, is die beskadiging van normale weefsel van so 'n aard dat onmiddellike byvoeging van 5-FU erge toksisiteit teweeg sal bring. In verskeie pasiënte waar 5-FU voor die radioterapie toegedien was, was die resultate goed, maar waar groot hoeveelhede bestraling eers toegedien was, was toksisiteit, lokaal sowel as sistemies, uitgesproke.

Ondervinding met 500 pasiënte wat gekombineerde FU en radioterapie ontvang het, met verskillende neoplasmas, het ons oortuig van die belangrike feit dat 5-FU òf voor, òf terselfdertyd as bestraling toegedien moet word. Alhoewel dit waarskynlik 'n beter langtermyn resultaat gee om groter dosisse van bestraling plus 5-FU vir die pasiënte

wat die terapie kan oorleef, toe te dien, maak die toksisiteit dit vir baie pasiënte onaanneembaar.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

186 patients with metastases from stomach cancer were studied. It is concluded that combined 5-FU and telecobalt treatment is more effective than either treatment on its own. Normal tissues are more sensitive to irradiation after 5-FU, but the therapeutic ratio between normal and tumour tissue is increased, enabling the use of smaller doses of each form of treatment to achieve therapeutic results.

VERWYSINGS

1. Von Borstel, R. en Rogers, R. (1958): *Radiat. Res.*, **8**, 248.
2. Bloom, W. en Zirkle, R. (1953): *Science*, **117**, 487.
3. Hasek, M. en Lengerova, A. in Errera, M. en Forsberg, A. red. (1960): *Mechanisms in Radiobiology*. New York: Academic Press.
4. Peters, T. (1957): *Naturwissenschaften*, **44**, 19.
5. Duryee, W. (1949): *J. Nat. Cancer Inst.*, **10**, 735.
6. Shabadash, A. L. (1960): *The Physico-chemical and Structural Basis of Biological Phenomena*. Moscow: Academy of Science of the USSR Press.
7. *Idem* (1960): *Aspects of Cytology and General Physiology*. Moscow: Academy of Science of the USSR Press.
8. Errera, M. (1960): *Lésions Provoquées par les Radiations Ionisantes*. Paris: Masson et Cie.
9. Kuzin, A. M. en Shabadash, A. L. (1958): *Proceedings of the 2nd UN Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy*, Geneva, pp. 22 en 512.
10. Hahn, L. en De Hevesy, G. (1940): *Nature (Lond.)*, **145**, 549.
11. Danneberg, P. B., Montag, B. J. en Heidelberger, C. (1958): *Cancer Res.*, **18**, 329.
12. Bosch, L., Harbers, E. en Heidelberger, C. (1958): *Ibid.*, **18**, 335.
13. Cohen, S. S., Flaks, J. J., Barner, H. D., Loeb, M. R. en Lichtenstein, J. (1958): *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **44**, 1004.
14. Harbers, E., Chaudhuri, N. K. en Heidelberger, C. (1959): *J. Biol. Chem.*, **234**, 1255.
15. Rich, M. A., Bolaffi, J. L., Knoll, J. E., Cheong, L. en Eidinoff, N. L. (1958): *Cancer Res.*, **18**, 730.
16. Eidinoff, M. L., Knoll, J. E. en Klein, D. (1957): *Arch. Biochem.*, **71**, 274.
17. Eidinoff, M. L., Knoll, J. E., Marano, B. J. en Klein, D. (1961): *Cancer Res.*, **21**, 1377.
18. Eidinoff, M. L., Rich, M. A. en Cheong, L. (1960): *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **3**, 108.
19. Cheong, L., Rich, M. A. en Eidinoff, M. L. (1960): *Cancer Res.*, **20**, 1602.
20. Eidinoff, M. L. en Rich, M. A. (1959): *Ibid.*, **19**, 521.
21. Chaudhuri, N. K., Montag, B. J. en Heidelberger, C. (1958): *Ibid.*, **18**, 318.
22. Sköld, O. (1958): *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, **29**, 651.
23. Heidelberger, C., Griesbach, L., Montag, B. J., Mooren, D., Schnitzer, R. J. en Grunberg, E. (1958): *Cancer Res.*, **18**, 305.
24. Vermund, H., Hodgett, J. en Ansfield, E. J. (1961): *Amer. J. Roentgenol.*, **85**, 559.
25. Bagshaw, M. A. (1961): *Ibid.*, **85**, 822.
26. Synman, H. W. en Falkson, G. (1960): *Geneeskunde*, **2**, 40.
27. Fichardt, T. en Jacobs, E. L. (1961): *Med. Proc.*, **7**, 541.
28. Falkson, G., Sandison, A. G., Jacobs, E. L. en Fichardt, T. (1963): *S. Afr. T. Geneesk.*, **7**, 712.
29. Falkson, G. en Schulz, E. J. (1962): *Brit. J. Derm.*, **74**, 229.
30. *Idem* (1964): *Ibid.*, **76**, 309.