

*Б.В. Сорокін**І.О. Лісняк**Л.М.Гуніна**В.О. Кікоть**В.О. Чорний**В.Б. Коробко**Інститут онкології АМН України**Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна***Ключові слова:** *рак прямої кишки, рецидиви, хіміопроменева терапія, фактор росту ендотелію судин, індометацин.*

РІВЕНЬ В КРОВІ ФАКТОРА РОСТУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН ПІД ЧАС ХІМІОПРОМЕННОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИМИ РЕЦИДИВАМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Резюме. *Встановлено, що застосування індометацину під час проведення хіміопротенової терапії з приводу нерезектабельних рецидивів раку прямої кишки не тільки сприяє зниженню вмісту одного з основних факторів ангіогенезу — фактору росту ендотелію судин, а й покращує результат лікування.*

ВСТУП

Останнє десятиріччя характеризується підвищенням темпів росту захворюваності на колоректальний рак. Щорічно у світі реєструється понад 800 тис. хворих, близько 440 тис. помирають. Приблизно у 50% хворих після радикального лікування виникають віддалені метастази, у 7–35% — місцеві рецидиви раку прямої кишки (РПК) або рецидиви в поєднанні з метастазуванням [1, 2, 3]. У більшості випадків локальні рецидиви РПК нерезектабельні, що зумовлено поширенням пухлинної інфільтрації на сусідні органи [4].

Поширення новоутворення значною мірою зумовлюється активацією ангіогенезу в пухлинній тканині. У цьому процесі беруть участь спеціальні медіатори — ангіогенні фактори, серед яких при пухлинах різної локалізації (молочна залоза, шлунок, пряма кишка та ін.) фактор росту ендотелію судин (ФРЕС) є одним з найважливіших [5]. Доведена провідна роль ФРЕС у підвищенні судинної проникності, проліферації ендотеліальних клітин, їх міграції та формуванні фібринного матриксу для пухлинної судини [5, 6]. У сироватці крові хворих на колоректальний рак коливання рівня ФРЕС корелює з прогресуванням хвороби [7]. Визначення змін рівня цього фактора ангіогенезу може бути застосоване для моніторингу відповіді пухлини на цитостатичну терапію та прогнозування виживання хворих у разі виникнення метастазів [5].

В останні роки широко вивчаються можливості різних препаратів гальмувати процес ангіогенезу пухлини за рахунок пригнічення синтезу ФРЕС або за рахунок блокування його рецепторів. Виявлено, що з цією метою можуть бути застосовані нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [8], які під час комплексного лікування злоякісних пухлин значно поліпшують клінічні результати [9, 10].

Метою дослідження було вивчення змін вмісту ФРЕС в сироватці крові хворих з місцевими рецидивами РПК як показника ефективності хіміопротенового лікування із застосуванням одного з НПЗП — індометацину.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хіміопротенову терапію з приводу нерезектабельних рецидивів РПК в клініці абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України проводили 21 хворому (13 чоловікам і 8 жінкам, вік яких в середньому склав 56,6 року). У лікуванні 11 пацієнтів застосували індометацин (основна група), 10 — не застосували цей препарат (контрольна група). Групи були рандомізовані за статтю та віком хворих.

Цитостатики вводили внутрішньоартеріально за схемою FAP (флуороурацил — 500 мг/м², доксорубіцин — 20 мг/м², цисплатин — 100 мг/м²) протягом 4–5 діб. Після закінчення внутрішньоартеріальної хіміотерапії (ВАХТ) проводили один або два курси протенової терапії (ПТ) за фракціонованою методикою (сумарна доза — 30–60 Гр) або тільки ВАХТ, якщо ПТ проводили раніше і позитивного ефекту не було досягнуто. Кількість курсів лікування становила від 2 до 7 з перервою 2 міс. Токсичність даного методу лікування визначали за шкалою ВООЗ і вона не перевищувала 0–2 бали.

Індометацин вводили з розрахунку 40 мг на 1 м² поверхні тіла хворого внутрішньом'язово двічі на добу з інтервалом 12 год. Після закінчення хіміопротенового лікування продовжували застосовувати індометацин в тій же дозі у формі супозиторіїв або ін'єкцій протягом 1,5 міс.

Контроль за ефективністю лікування здійснювали із застосуванням комплексу клінічних (мануальні дослідження *reg rectum*, *reg vaginum*), ендоскопічних (фіброколоноскопія) та візуальних методів до-

слідження, зокрема ультразвукового дослідження таза та комп'ютерної томографії (КТ), за допомогою яких контролювали розмір пухлин. Реакцію пухлини на лікування оцінювали перед кожним новим курсом лікування за шкалою ВООЗ (повна регресія — CR, часткова — PR, стабілізація — St, прогресування — PD). Курси лікування повторювали за умови позитивної відповіді пухлини на лікування (стабілізація або регресія). Спостереження хворих тривало від 6 міс до 2 років.

Характеристика хворих, яким ВАХТ проводили із застосуванням індометацину (основна група) та без нього (контрольна група), наведена в табл. 1.

Таблиця 1
Характеристика хворих з нерезектабельними рецидивами РПК

Показник	Група	
	основна	контрольна
Раніш виконані операції (всього), з них:	11	10
черевно-анальна резекція	8	8
екстирпація прямої кишки	3	2
Строк виникнення рецидиву:		
до 1 року	5	4
1–2 роки	3	3
більше 2 років	3	3
Наявність метастазів (всього), з них:	4	4
в лімфатичних вузлах таза	3	2
віддалені метастази	1	2
Відсутність метастазів	7	6
Попередньо проведене комбіноване лікування	10	10
Морфологічна верифікація діагнозу	9	9
Больовий синдром різної інтенсивності	11	10

Перед початком та відразу після закінчення курсу лікування в сироватці крові у хворих досліджували рівень ФРЕС імуноферментним методом із застосуванням кон'югата поліклональних анти-ФРЕС-антитіл з пероксидазою хрину [11]. Для визначення базового показника досліджували рівень ФРЕС в сироватці крові, взятої у 10 донорів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом визначали вміст ФРЕС у здорових людей. Встановлено, що в середньому вміст ФРЕС у здорових осіб не перевищує $59,5 \pm 7,0$ нг/мл, причому діапазон індивідуальних його коливань досить широкий — від 49 до 81 нг/мл (рисунок).

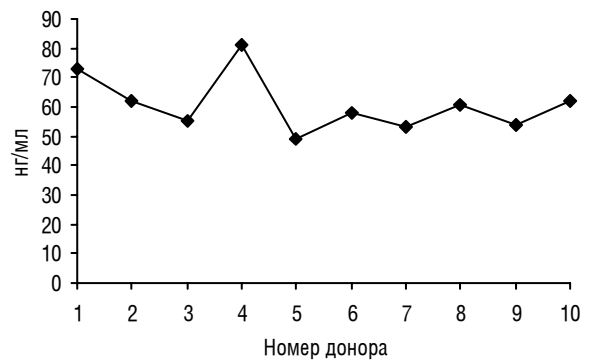


Рисунок. Коливання вмісту ФРЕС у здорових людей

На наступному етапі дослідження визначали в динаміці вміст ФРЕС під час лікування хворих з онкопатологією. Вміст ФРЕС в сироватці крові у хворих з нерезектабельними рецидивами РПК перевищував аналогічний показник у здорових людей у середньому у 8,8 разу і складав $524,4 \pm 60,5$ нг/мл (табл. 2).

Виразене зниження вмісту ФРЕС в сироватці крові у хворих основної групи почалося після 2 курсів лікування, але через значні індивідуальні коливання рівня цього фактора ангиогенезу вірогідних змін не встановлено. Після 3 курсів хіміопроменевої терапії з одночасним застосуванням індометацину цей показник вірогідно знизився з $524,4 \pm 60,5$ до $239,2$ нг/мл, тобто майже вдвічі, що свідчить про доцільність проведення щонайменше 3 курсів лікування. Після 5–6 курсів лікування вміст ФРЕС знизився у 2,2–2,4 разу (наприклад, у хворих № 7, 9 та 11) (див. табл. 2).

Клінічно в основній групі у 4 хворих за результатами комплексного дослідження встановлена часткова ремісія, причому у 2 з них зниження вмісту ФРЕС практично вдвічі зареєстровано після 3 курсів, в 1 — після 2 курсів, ще в 1 — після 6 курсів лікування. Стабілізація процесу встановлена у 5 хворих, причому вміст ФРЕС значно знизився у 2 із них (на 12,3 — 64,5%) вже після 2 курсів лікування, а у 3 — зменшився в 1,4 — 1,7 разу після 3 курсів лікування.

Слід зауважити, що навіть при об'єктивному досягненні повної клінічної ремісії та за відсутності скарг у хворих рівень ФРЕС в сироватці крові все ж переви-

Таблиця 2

Динаміка вмісту ФРЕС у хворих з нерезектабельними рецидивами РПК та реакція пухлин на лікування

№ хворого	Вміст ФРЕС (нг/мл) у сироватці крові												Реакція
	1-й курс		2-й курс		3-й курс		4-й курс		5-й курс		6-й курс		
	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	
1	390	345	298	276*	278	275							St (+)
2	499	402	358	320*	301	298							St (+)
3	455	458	375	405*									St (-)
4	640	596	385	378*	360	312							PR (+)
5	510	339	330	310*									St (+)
6	583	380	540	410*									PR (-)
7	651	445	402	396	553	343*	395	353	345	311	320	310	CR (+)
8	490	405	340	340*	305	289							St (+)
9	583	364	402	396	301	283*	290	248	274	262			CR (+)
10	545	490	480	410*	410	283							PR (+)
11	543	403	420	321	453	290*	310	301	310	301	292	289	PR (+)
M ± m	524,4 ± 60,5	410,2 ± 55,7	383,5 ± 50,1	353,9 ± 42,5	376,4 ± 58,0	285,2 ± 15,7 [‡]	310,6 ± 42,2	300,7 ± 35,4 [‡]	309,7 ± 23,8 [‡]	291,3 ± 16,9 [‡]	306,0 ± 14,0 [‡]	299,5 ± 10,5 [‡]	

Примітки: * рівень ФРЕС, при якому зареєстрована реакція пухлини;

[‡] зміни вірогідні порівняно з даними до початку лікування ($p < 0,05$); (-) — хворий помер; (+) — живий.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

щував такий у здорових осіб в середньому в 4,6 разу. За даними літератури, це є непрямим свідченням наявності активного пухлинного процесу в організмі [12].

Отже, з досягненням або регресії, або стабілізації процесу знижувався вміст ФРЕС: після 3–4 курсів лікування вірогідно з $524,4 \pm 60,5$ нг/мл — більш ніж у 2 рази. Суттєвої відмінності вмісту ФРЕС в сироватці крові залежно від виду позитивної реакції пухлини на лікування (повна або часткова регресія, стабілізація) не виявлено. У жодного з хворих основної групи не відзначено подальшого прогресування захворювання.

Від прогресування захворювання померли 2 (18,2%) хворих основної групи, причому лікування одного з них було припинено після 2-го курсу через розвиток трансмурального інфаркту міокарда. Причина смерті цих пацієнтів не була пов'язана з видом реакції тканини (PR, CR, St) на хіміопроменевою терапію, але цей факт потребує подальшого уточнення. Один хворий після проведення 7 курсів лікування живе більше 2 років без ознак захворювання.

Рівень ФРЕС у сироватці крові хворих контрольної групи до лікування складав $564,3 \pm 41,4$ нг/мл, тобто вірогідно не відрізнявся від такого у пацієнтів основної групи. Після 1 курсу лікування вміст ФРЕС знизився до $439,1 \pm 42,4$ нг/мл і практично не перевищував аналогічний показник у хворих основної групи ($410,2 \pm 55,7$ нг/мл; $p > 0,05$). У період між 1-м та 2-м курсом лікування померли 4 хворих. У решти хворих після 2 курсів лікування вміст ФРЕС складав $422,7 \pm 23,2$ ($p > 0,05$) порівняно з таким після 1 курсу лікування). До початку наступного курсу лікування померли ще 4 хворих, 1 — після 3 курсів лікування, тому провести докладний порівняльний аналіз динаміки змін вмісту ФРЕС в основній та контрольній групах не було можливості. Отже, із 10 хворих із нерезектабельними рецидивами РПК, яких лікували без застосування індометацину, померли 9 (90%).

Наші попередні експериментальні дослідження із застосуванням математичних моделей дають підстави розглядати зміни вмісту ФРЕС у хворих зі злоякісними новоутвореннями як діагностичний та прогностичний фактор [11], що узгоджується з даними інших дослідників [5, 12, 13]. Що стосується НПЗП, до яких належить застосований нами індометацин, то в останні роки отримано докази їхнього впливу на ангіогенез, апоптоз та ріст пухлин у експериментальних тварин та хворих з онкопатологією [8, 14, 15].

Отже, отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, дозволяють зробити попередній висновок про доцільність застосування індометацину під час хіміопроменевого лікування хворих з нерезектабельними рецидивами РПК та вказують на перспективність подальших досліджень в цьому напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Переводчикова НИ, Реутова ЕВ.** Химиотерапия колоректального рака. Рос мед журн 2001; 9 (22): 18–22.

2. **Enker WE, Tholer HT, Cranon ML, et al.** Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. J Am Coll Surg 1995; 181 (4): 335–46.

3. **Vyslouzil K, Unger R, Klementa I, et al.** Local recurrence of rectal carcinoma. Europ J Cancer 1995; 31A (5): 163.

4. **Yamamoto Y, Imai H, Iwamoto S, et al.** Surgical treatment of the recurrence of colorectal cancer. Surg Today 1996; 26 (3): 164–8.

5. **Tung-Ping Poon R, Fan S-T, Wong J.** Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. J Clin Oncol 2001; 19 (4): 1207–25.

6. **Brown UF, Detmar M, Claffey K, et al.** Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) a multifunctional angiogenic cytokine. EXC 1997; 79: 233–69.

7. **Ishigami SI, Arie S, Furutani M, et al.** Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. Br J Cancer 1998; 78: 1379–84.

8. **Weiss H, Amberger A, Widschwendter M, et al.** Inhibition of store-operated calcium entry contributes to the anti-proliferative effect of non-steroid anti-inflammatory drugs in human colon cancer cells. Int J Cancer 2001; 92 (6): 877–82.

9. **Ушморев АГ.** Перспективы применения нестероидных противовоспалительных средств в лечении злокачественных новообразований. Вопр онкол 1990; 36 (10): 1163–9.

10. **Ota S, Bamba H, Kato A.** Colorectal cancer and non-steroid anti-inflammatory drugs. Acta Pharmacol Sin 2000; 21 (5): 391–5.

11. **Алистратов АВ, Лисняк ИА, Яценко СМ, Винницкий ВБ.** Зависимость уровня фактора роста эндотелиальных клеток в сыворотке крови от характеристик роста карциномы 3LL у мышей линии C57Bl6. Экспер онкология 2002; 24 (1): 64–8.

12. **Hyodo I, Doi T, Endo H, et al.** Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer. Eur J Cancer 1998; 34: 2041–5.

13. **Chen CA, Cheng WF, Lee CN, et al.** Serum vascular endothelial growth factor in epithelial ovarian neoplasms: correlation with patients survive. Gynecol Oncol 1999; 74: 235–40.

14. **Verheul HM, Panigrahy D, Yuan J, D'Amato RJ.** Combination oral angiogenic therapy with thalidomide and sulindac inhibits tumour growth in rabbits. Br J Cancer 1999; 79 (1): 114–8.

15. **Myers C, Koki A, Pamukcu R, et al.** Proapoptotic anti-inflammatory drugs. Urology 2001; 57(4 Suppl 1): 73–6.

BLOOD LEVELS OF VESSEL ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN CHEMORADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH UNRESECTABLE RECURRENT RECTAL CANCER

B. V. Sorokin, I. O. Lisniak, L. M. Gunina, V. O. Kikot, V. O. Chorny, V. B. Korobko

Summary. Application of indometacin in chemoradiotherapy of unresectable recurrent rectal cancer was shown not only to decrease the level of one of the main factors of the angiogenesis — vascular endothelial growth factor — but also to improve the treatment's effects.

Key Words: rectal cancer, recurrence, chemoradiotherapy, vascular endothelial growth factor, indometacin.

Адреса для листування:

Гуніна Л. М.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України