

С.О. Шалімов
Д.С. Осинський
Л.М. Гуніна
В.О. Чорний
Л.М. Сенько

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак підшлункової залози, цитостатики, внутрішньоартеріальна хіміотерапія, мембрани еритроцитів, токсичність.

ПРОЯВИ ТОКСИЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ШЛЯХІВ ВВЕДЕННЯ ЦИТОСТАТИКІВ ХВОРИМ НА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Наведені дані щодо можливості зниження токсичності цитостатичної терапії у хворих на поширені форми раку підшлункової залози. Доведено, що введення хіміопрепаратів безпосередньо в артерію, яка здійснює кровопостачання пухлини, знижує загальний токсичний вплив на організм хворого, сприяє покращанню біохімічних показників інтоксикації, структурно-функціонального стану мембран еритроцитів та зниженню проявів анемії, а також поліпшує найближчі результати лікування.

ВСТУП

Рак підшлункової залози (РПЗ) характеризується найгіршим прогнозом серед усіх злоякісних новоутворень органів травлення [1]. На момент встановлення діагнозу близько 80% хворих мають поширені форми раку, що не підлягають радикальному лікуванню [2]. У цих хворих можна застосовувати тільки хіміо- (ХТ) та/чи променеви терапію (ПТ), які мають лише паліативне значення. Але проведення системної ХТ у 40–60% хворих ускладнюється виникненням проявів загальної токсичності III–IV ступеня, що лімітує дозу введення цитостатиків [3].

Крім того, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями практично усіх локалізацій розвивається один з паранеопластичних синдромів — синдром ендогенної інтоксикації, що істотно впливає на перебіг захворювання і розвиток ускладнень, часто обмежуючи проведення спеціального лікування. Ураження підшлункової залози пухлинним процесом зумовлює стимуляцію ферментативної активності, зокрема протеолітичної, з подальшим накопиченням у кровоносному руслі вільних біологічно активних речовин, в першу чергу компонентів калікреїн-кінінової системи та продуктів незавершеного метаболізму білків, які мають здатність дестабілізувати цитомембрани [4].

Висока токсичність ХТ у хворих на РПЗ зумовлена поєднанням ендотоксикозу внаслідок накопичення протеолітичних ферментів і продуктів незавершеного метаболізму в кровоносному руслі та тканинах [4] і появи речовин з токсичною дією при розпаді пухлинної тканини та біодеградації самих цитостатиків [5].

Зниження токсичності цитостатичної терапії можна досягти за рахунок альтернативних шляхів введення хіміопрепаратів. Одним зі способів є регіональна ХТ, яка надає можливості доставити цитостатичні препарати селективно до ділянки пухлини. За даними про-

відних клінік світу, такий підхід до лікування хворих на поширений РПЗ достовірно покращує його результати за наявності помірних проявів системної токсичності [6, 7]. Тому оцінка вираженості ендотоксикозу та стану мембран еритроцитів як однієї з ланок елімінації токсичних речовин у хворих на РПЗ є необхідним завданням під час цитостатичної терапії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені у 41 хворого на поширений нерезектабельний РПЗ III–IV стадії (за класифікацією TNM), з яких 18 хворим (1-ша група) проводили внутрішньовенну ХТ (ВВХТ) за схемою FAP, а 23 (2-га група) — внутрішньоартеріальну (ВАХТ) за цією ж схемою (сумарні дози цитостатиків: флуороурацил — 2,5 г/м² поверхні тіла, доксорубіцин — 60 мг/м², цисплатин — 60 мг/м²). Внутрішньоартеріальну інфузію протипухлинних препаратів проводили протягом 120 хв за допомогою дозатора лікарських речовин «ДЛВ-1».

Середній вік хворих у 1-й групі становив 55,67 ± 5,33, у 2-й групі — 57,83 ± 7,24 року (p > 0,05). Співвідношення між чоловіками та жінками в 1-й групі становило 7 : 5 (58,3 та 41,7%), в 2-й групі — 15 : 8 (65,2 та 34,8%), тобто за статтю та віком, діагнозом, стадією захворювання та кількістю пацієнтів вибірки були зіставні.

Ефективність запропонованого шляху введення цитостатиків оцінювали за зміною вираженості больового синдрому, фізичного статусу хворих за шкалою ECOG, ступеня сприятливої клінічної реакції (СКР) та токсичності згідно зі шкалою WHO.

У сироватці крові до та після лікування визначали рівень середньомолекулярних пептидів (СМП), зміна якого відображає вираженість ендогенної інтоксикації [8]. Стан мембран еритроцитів оцінювали за змінами їх сорбційної здатності (СЗЕ) при

поглинанні вітального барвника метиленового синього [9] та інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у мембранах еритроцитів за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [10]. Крім того, на гематологічному аналізаторі «Sysmex-K 1000» (Японія) визначали об'єм еритроцита (MCV — mean corpuscular volume) у фемталітрах (фл) як похідну від функціонального стану мембран та середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH — mean corpuscular hemoglobin) у пікограмах (пг).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою прикладного пакета програм Statistica, достовірність різниці між групами даних оцінювали з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані підтверджують, що у хворих на поширений нерезектабельний РПЗ виникає синдром ендогенної інтоксикації з одночасним порушенням структурно-функціонального стану мембран еритроцитів та накопиченням в сироватці крові токсичних метаболітів (таблиця). Про порушення структури та функції мембран свідчить активація ПОЛ з накопиченням МДА, вміст якого в мембрані еритроцита збільшується на 50,4% порівняно з таким у донорів. При цьому СЗЕ зростає більше ніж у 2 рази. Погіршення структурно-функціонального стану мембран еритроцитів супроводжується достовірним збільшенням середнього об'єму червоних клітин та зниженням вмісту гемоглобіну в них. Порушення на мембранному рівні призводять, як відомо, не тільки до зниження рівня гемоглобіну в еритроцитах, а й до виникнення біохімічних проявів синдрому ендогенної інтоксикації [11], що і відзначають у хворих на РПЗ ще до початку лікування: вміст СМП збільшений на 17,4%.

У хворих на РПЗ, які отримували ВВХТ (1-ша група), внаслідок проведеного лікування ще більш погіршується структурно-функціональний стан мембран еритроцитів, зумовлений активацією ПОЛ, та статистично значущо збільшується вміст токсичних речовин у кровоносному руслі, тобто синдром ендогенної інтоксикації під впливом цитостатичних препаратів прогресує (див. таблицю).

У 2-й групі (хворі, які отримували ВАХТ) мембранні порушення виражені значно менше: достовірні зміни концентрації МДА в мембранах еритроцитів порівняно з вихідним (до початку лікування) рівнем відсутні. Такий показник функціонального стану мембран, як СЗЕ, значно нижчий, ніж до по-

чатку лікування (на 14,4%) та у 1-й групі після лікування (на 15,9%). Проведення ВАПХТ у хворих на РПЗ не супроводжується прогресуванням анемії; навпаки, рівень внутрішньоклітинного гемоглобіну найближчий до такого у донорів ($p > 0,05$, $t = 2,2$). При цьому нормалізується середній об'єм еритроцитів, який є похідним від структурно-функціонального стану їх мембран [12]. Вміст СМП достовірно не змінюється порівняно з показником до початку лікування і є значно нижчим, ніж після проведення ВВХТ.

Таким чином, внутрішньоартеріальне застосування цитостатиків є значно менш токсичним, ніж системне, не порушує структурно-функціональні властивості мембран еритроцитів і не впливає на вміст гемоглобіну в останніх.

Оскільки під впливом цитостатиків активується система протеолітичних ферментів, однією зі складових якої є калікреїн-кінінова, цілком логічно припустити, що при проведенні ХТ вільні біологічно активні речовини (насамперед кініни) додатково накопичуються в сироватці крові та посилюють деструкцію плазматичних мембран і, таким чином, провокують новий виток ендогенної інтоксикації [4, 13]. Одним із можливих пояснень зниження токсичності ВАХТ порівняно із ВВХТ може бути наявність у легеневій тканині систем дезактивації вищеназваних вільних біологічно активних речовин, значний викид яких у кровоносне русло відбувається при будь-яких зрушеннях гомеостатичної рівноваги [14, 15]. Використання інтраартеріального шляху введення хіміопрепаратів за рахунок їх більш локальної дії може зменшити зазначені зрушення. Внаслідок цього, як свідчать отримані дані, «пом'якшуються» прояви токсичності ХТ у хворих на поширені форми РПЗ. Крім того, локальне введення цитостатиків супроводжується значно меншою дією на тканини, безпосередньо не уражені пухлиною, та, відповідно, меншим рівнем накопичення внаслідок ушкодження тканин токсичних речовин у кровоносному руслі.

Про сприятливий вплив не тільки на біохімічні, а й на клінічні прояви токсичності при внутрішньоартеріальному застосуванні цитостатиків свідчать результати оцінки фізичного стану хворих за загальноприйнятими методиками.

Лише у 4 (22,0%) хворих 1-ї групи досягнуто зменшення вираженості або зникнення больового синдрому після курсу лікування. Інші хворі продовжували приймати знеболювальні препарати. Симп-

Таблиця

Показники функціонального стану мембран еритроцитів та вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на поширений нерезектабельний РПЗ при застосуванні ВВХТ та ВАХТ

Група	Показники				
	СМП (ум. од.)	MCV (фл)	MCH (пг)	МДА (нмоль · 10 ⁶ ер.)	СЗЕ (%)
Донори	0,252 ± 0,008	84,16 ± 1,10	32,6 ± 2,3	3,67 ± 0,10	21,6 ± 2,4
Хворі на РПЗ:					
до початку лікування	0,296 ± 0,011 ¹	89,75 ± 1,15 ¹	25,8 ± 1,2 ¹	5,52 ± 0,15 ¹	54,3 ± 0,9 ¹
по закінченні лікування (1-ша група)	0,351 ± 0,010 ^{1,2}	88,54 ± 1,35 ¹	23,4 ± 0,8 ¹	6,14 ± 0,18 ^{1,2}	55,3 ± 1,2 ¹
по закінченні лікування (2-га група)	0,314 ± 0,008 ^{1,3}	85,31 ± 1,03 ^{2,3}	27,5 ± 1,0 ³	5,31 ± 0,13 ^{1,3}	46,5 ± 1,4 ^{1,2,3}

¹ $p < 0,05$ порівняно з показниками у донорів; ² $p < 0,05$ порівняно з показниками у хворих до початку лікування; ³ $p < 0,05$ порівняно з аналогічними показниками у хворих 1-ї групи.

томокомплекс СКР відзначали у 5 (28,0%) хворих. За шкалою Карновського фізичний статус покращився на 20–30 балів, а за ECOG дорівнював 0–1 бал у 9 (29,0%) хворих. Позитивну відповідь на лікування отримано у 5 (27,0%) хворих.

У 2-й групі при аналізі якості життя хворих симптомокомплекс СКР виявлено в 11 (48,0%) пацієнтів. У 9 (42,0%) хворих відзначено зменшення вираженості больового синдрому, при цьому або не виникало потреби у застосуванні наркотичних знеболювальних засобів, або больовий синдром було усунуто повністю. При цьому хворі не приймали анальгетичні препарати. Безбольовий період тривав протягом 1–3 міс, після чого хворим необхідно було призначити знеболювальні засоби. Позитивну відповідь пухлини отримано у 52,0% (у 3 пацієнтів — часткова регресія та у 9 — стабілізація процесу). Відзначено підвищення індексу Карновського на 20–30 балів порівняно з початковим; у 10 (43,0%) хворих після ВАХТ він становив 80–90 балів. За шкалою ECOG цей показник дорівнював 0–1 бал. При цьому відновлювалася та/чи підвищувалася соціальна активність пацієнтів і відновлювалася працездатність. Таким чином, за всіма проаналізованими показниками ефективність ВАХТ була в 1,5–1,9 раза вищою, ніж ВВХТ.

Проте не доведено позитивного впливу ВАХТ на віддалені результати лікування. Медіана виживаності у пацієнтів 1-ї групи становила 4,4 (1–7) міс, 2-ї групи — 4,7 (1–6) міс.

Вважаємо, що результати проведених досліджень можна використовувати для визначення тактики і контролю за проведенням протипухлинної терапії з урахуванням поєданого впливу на організм токсичних продуктів пухлини та цитостатичних препаратів.

ВИСНОВОК

Застосування у хворих на поширений нерезектабельний РПЗ ВАХТ істотно підвищує порівняно із системним частоту випадків повної та часткової регресії пухлин, покращує якість життя хворих, не викликає суттєвих токсичних ускладнень і сприяє покращанню біохімічних показників інтоксикації, структурно-функціонального стану мембран еритроцитів та зменшенню проявів анемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Civello IM, Frontera D, Viola G, *et al.* Extensive resection in pancreatic cancer: review of the literature and personal experience. *Hepatogastroenterol* 1998; **45**: 1877–83.
2. Черный ВА, Осинский ДС, Югринов ОГ, Коробко ВВ. Регионарная химиотерапия в лечении больных раком поджелудочной железы. *Онкология* 2002; **4** (4): 299–305.
3. Осинський ДС. Комплексне лікування хворих на поширений нерезектабельний рак підшлункової залози із застосуванням внутрішньоартеріальної хіміотерапії та променевої терапії [Автореф дис ... канд мед наук]. Київ: Інститут онкології АМН України, 2004. 20 с.
4. Веремеєнко КН, Заболотний ДІ, Кизим ОЙ, Семьошкіна ТВ. Роль цистеїнових протеїназ та їх інгібіторів в агресивності злоякісних пухлин гортані. *Онкология* 2005; **7** (2): 109–11.

5. Шумейко ВМ, Овруцкий ВМ. В: Пухлинна хвороба: напрямки протидії інтоксикації. Київ: НВТ «Екорегіо-ЕТХі», 2001: 10–48.

6. Smith L, Gazet J. Intra-arterial chemotherapy for patients with inoperable carcinoma of the pancreas. *Ann Res Coll Surg Engl* 1980; **62**: 208–12.

7. Aigner KR, Muller H, Bassermann R. Intra-arterial chemotherapy with MMC, CDDP and 5-FU for nonresectable pancreatic cancer — a phase II study. *Reg Cancer Treat* 1990; **3** (1): 1–6.

8. Габриелян НИ, Липатова ВИ. Опыт использования показателя средних молекул для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лаб дело* 1984; (3): 138–40.

9. Крылов ВН, Дерюгина АВ. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при стрессовых воздействиях. *Бюлл экспер биол и мед* 2005; **39** (4): 364–6.

10. Банкова ВВ, Прищепова НФ, Авратинский ОИ. Способ оценки патологических изменений плазматической мембраны у детей при различных заболеваниях. *Патол физиол и эксперим терапия* 1987; (3): 78–81.

11. Степовая Е, Новицкий ВВ, Гольдберг ВЕ и др. Особенности состояния мембран и метаболизма эритроцитов у больных раком легкого. *Вопр онкологии* 2004; **50** (1): 63–7.

12. Гуліна ЛМ, Бердинських НК, Гоголь СВ та ін. Застосування церулоплазміну при хіміотерапії злоякісних новоутворень в експерименті та клініці. *Онкология* 2001; **3** (1): 48–50.

13. Лужников ЕА, Сыромятников ЕД, Петров СИ, Голиков ПП. Сорбционная активность эритроцитов у больных с острыми отравлениями. *Клин лаб диагностика* 1999; (11): 37–8.

14. Сурувикина МС, Цуман ВГ, Щербина ВИ и др. Изменение кининогенеза и уровня молекул средней массы при деструктивных пневмониях у детей. *Клин лаб диагностика* 1999; (11): 40–1.

15. Mantovani G, Maccio A, Madeddu G, *et al.* Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of on antioxidant treatment. *J Env Pathol Toxicol Oncol* 2003; **22** (1): 17–28.

TOXICITY AND EFFICACY OF TREATMENT DEPENDING ON THE WAYS OF CYTOSTATIC'S ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH NON-RESECTABLE PANCREATIC CANCER

S.O. Shalimov, D.S. Osinsky, L.M. Gunina, V.O. Chorny, L.M. Senko

Summary. Findings are presented showing that it is possible to decrease the toxicity of cytostatic therapy in treatment of patients with common forms of pancreatic cancer. It is proved that chemodrugs injected directly into the artery that supplies blood to the tumor decreases the overall toxic effect on the host and helps improve the biochemical indicators of intoxication, structural and functional state of the erythrocyte membranes as well as immediate results of treatment.

Key Words: pancreatic cancer, cytostatics, intra-arterial chemotherapy, erythrocyte membranes, toxicity.

Адреса для листування:

Гуліна Л.М.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України
E-mail: gunina-onco@yandex.ru