

Г.В. Бондар
Ю.В. Думанський
А.В. Сидюк
Р.В. Іщенко

ККЛПЗ «Донецький обласний
протипухлинний центр»

Донецький національний
медичний університет
ім. М. Горького, Донецьк,
Україна

Ключові слова: метастази
у печінку, рак шлунка,
колоректальний рак,
внутрішньоартеріальна
хіміотерапія, гематологічна
токсичність.

ВСТУП

Покращання результатів лікування онкологічних хворих (зокрема збільшення тривалості та збереження якості їх життя) визначається значною мірою розвитком хіміотерапії (ХТ) — розробкою нових хіміопрепаратів (ХП) та їх комбінацій, режимів і способів введення, а також впровадженням у практику ряду нових схем лікування. Особливої актуальності набула проблема якості життя пацієнтів, зокрема якості життя у процесі ХТ. Небажані ефекти останньої, які проявляються у вигляді медикаментозної токсичності, визначають одну з найбільш важливих складових якості життя [2, 3, 5]. Використання сучасної інтенсивної ХТ вимагає системи заходів для зменшення токсичних ефектів і забезпечення її перенесення. Від цього залежить як можливість дати дозу, достатню для одержання ефекту, так і якість життя хворого в процесі лікування [1, 4].

При використанні внутрішньоартеріально-го способу введення цитостатиків ми спостерігали, як правило, побічні ефекти, що виникають при терапевтичній концентрації. Досягнення токсичної концентрації препарату у плазмі крові хворих при внутрішньоартеріальному шляху введення ХП спостерігається рідко, тому що значна частина препаратів, які вводяться, піддається біодеградації у тканинах перфузованої зони, а також пухлини, що особливо видно під час введення препаратів у режимі безперервної тривалої інфузії [1, 2, 4].

Як відомо, токсичний вплив на гемопоез є найчастішим побічним ефектом ХТ. Уражаючи, в основному, проліферуючі клітини кісткового мозку і значно рідше ті клітини, які знаходяться у спокої, протипухлинні ХП здатні викликати пригнічення

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПАЛІАТИВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Резюме. Вивчені гематологічна токсичність та порушення системи скипання крові при проведенні внутрішньоартеріальної та системної паліативної хіміотерапії у пацієнтів з метастазами у печінку раку шлунка та колоректального раку. У дослідження включено 183 пацієнти, які знаходилися на лікуванні у Донецькому обласному протипухлинному центрі з 2000 по 2009 р. У дослідну групу ввійшли пацієнти, у яких використана внутрішньоартеріальна хіміотерапія, — 89 випадків. В контрольну групу — пацієнти після системної хіміотерапії — 94 випадки. Доведено, що проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії супроводжується менш вираженими проявами гематологічної токсичності та порушеннями системи скипання крові, ніж при системному введенні хіміопрепаратів.

будь-якого паростка кровотворення. Однак найчастіше відзначають зниження показників гранулоцитарного і тромбоцитарного паростків; еритроцитарний паросток менше піддається токсичній дії. Генез розвитку анемії неоднаковий — від прямої пригнічуючої дії ХП на еритропоез до викликаного ними гемолізу [4, 6].

Виходячи з викладеного, метою даної роботи є порівняння гематологічної токсичності внутрішньоартеріальної та системної (внутрішньовенної) ХТ у хворих на рак шлунка (РШ) та колоректальний рак (КРР) з метастатичним ураженням печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз проявів гематологічної токсичності ХТ у 183 хворих на РШ та КРР із метастазами в печінку, які знаходилися на лікуванні у Донецькому обласному протипухлинному центрі в період з 2000 по 2009 р. Вік хворих — від 32 до 70 років. В дослідну групу включено пацієнтів, у яких проводили внутрішньоартеріальну ХТ, — 89 випадків; в контрольну — пацієнтів після системної ХТ — 94 випадки.

Внутрішньоартеріальну ХТ здійснювали крізь печінкову артерію (крізь праву шлунково-сальникову артерію) [7]; від 3 до 6 курсів введення флуороурацила (10–15 мг/кг маси тіла, протягом 5 днів). Курси повторювали з інтервалом у 21 день. В контрольній групі пацієнтам проводили системну (внутрішньовенну) ХТ.

Порівнювали гематологічні показники (дані загального аналізу крові та стандартні характеристики системи скипання крові) хворих дослідної і контрольної груп після 4 курсів ХТ. Статистичну значимість відмінностей між групами (р) оцінювали, використовуючи критерії t та χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані щодо розподілу пацієнтів дослідної і контрольної груп за ступенем проявів гематологічної токсичності наведені в табл. 1. Як видно, статистично значущі відмінності між групами спостерігали при порівнянні переважної більшості проаналізованих показників периферичної крові (ПК).

Зокрема, порівняння кількості лейкоцитів дозволило дійти висновку, що лейкопенія (всі ступені) у хворих контрольної групи спостерігається значно частіше (р < 0,001), ніж у дослідній групі. Середні значення кількості лейкоцитів у ПК хворих, які одержали 4 курси системної ХТ, — $1,2-1,9 \times 10^9$, у той час, як у хворих дослідної групи — $2,1-3,2 \times 10^9$. Порівняння кількості лімфоцитів виявило аналогічну тенденцію: 0 ступінь токсичності відмічається лише в дослідній групі (20,6% хворих), лімфоцитопенія характеризувалася переважно 1–2 ступенем у дослідній групі (відповідно 58,8 і 8,8%, для обох показників р < 0,001 порівняно з контрольною групою) і 2–3 ступенем у контрольній (відповідно 61,5 і 20,0%). Водночас дослідження кількісних характеристик гранулоцитів не виявило статистично значущих відмінностей між групами.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика гематологічної токсичності внутрішньоартеріальної і системної ХТ

Показник	Ступінь токсичності	Кількість випадків, n (%)		p
		Дослідна група	Контрольна група	
Кількість лейкоцитів	0	34 (38,2 ± 8,3)	1 (1,5 ± 1,5)	< 0,001* (для всіх ступенів)
	1	31 (35,3 ± 8,2)	7 (6,2 ± 3,0)	
	2	18 (20,6 ± 6,9)	4 (4,6 ± 2,6)	
	3	6 (5,9 ± 4,0)	72 (76,9 ± 5,2)	
	4	0 (0,0)	10 (10,8 ± 3,8)	
Кількість тромбоцитів	0	34 (38,2 ± 8,3)	2 (3,1 ± 2,1)	< 0,001*
	1	21 (23,5 ± 7,3)	13 (13,8 ± 4,3)	
	2	26 (29,4 ± 7,8)	63 (67,7 ± 5,8)	
	3	8 (8,9 ± 4,9)	16 (16,9 ± 4,7)	
Рівень гемоглобіну	0	6 (5,9 ± 4,0)	6 (6,2 ± 3,0)	< 0,001*
	1	60 (67,6 ± 8,0)	75 (80,0 ± 5,0)	
	2	23 (26,5 ± 7,6)	13 (13,8 ± 4,3)	
Кількість гранулоцитів	0	3 (2,9 ± 2,9)	0 (0,0)	< 0,001*
	1	5 (5,9 ± 4,0)	12 (12,3 ± 4,1)	
	2	34 (38,3 ± 8,3)	46 (49,2 ± 6,2)	
	3	47 (52,9 ± 8,6)	36 (38,5 ± 6,0)	
Кількість лімфоцитів	0	18 (20,6 ± 7,9)	0 (0,0)	< 0,001*
	1	52 (58,8 ± 8,4)	14 (18,5 ± 4,8)	
	2	8 (8,8 ± 4,9)	60 (61,5 ± 6,0)	
	3	11 (11,8 ± 5,5)	20 (20,0 ± 5,0)	
Кількість еритроцитів	0	8 (8,8 ± 4,9)	0 (0,0)	< 0,001*
	1	56 (62,7 ± 5,6)	9 (10,8 ± 3,8)	
	2	17 (17,6 ± 6,5)	63 (66,2 ± 5,9)	
	3	8 (8,8 ± 4,9)	22 (23,1 ± 5,2)	< 0,001*

*Показники, для яких виявлені статистично значущі відмінності між контрольною та дослідною групами за критерієм χ^2 .

Показник вмісту тромбоцитів був у межах норми (0 ступінь токсичності) у 38,2% хворих дослідної групи і лише у 3,1% у контрольній групі (р < 0,001). В дослідній групі спостерігали тромбоцитопенію переважно 1–2-го ступеня (23,5 і 29,4% відповідно), в контрольній — 2-го ступеня (67,7%, р < 0,001) (див. табл. 1). Щодо вмісту еритроцитів встановле-

но, що в дослідній групі переважала еритроцитопенія 1-го ступеня (62,7 проти 10,8% в контрольній групі, р < 0,001), у той час як в контрольній групі — 2-го ступеня (66,2 проти 17,6% в дослідній групі, р < 0,001).

Порушення системи скипання крові (табл. 2) також були набагато суттєвішими у групі хворих із системним використанням ХП, що скоріш за все пояснюється декількома факторами: пошкодженням ендотелію, безпосереднім впливом препаратів та їх похідних на фактори скипання, гепатотоксичним впливом із порушенням утворення факторів скипання, активацією тканинного тромбопластину та ін. У групі хворих, які одержували внутрішньоартеріальну ХТ, порушення показників системи скипання крові відповідали переважно 1–2-му ступеню, що пояснюється попередньою картиною гіперкоагуляції в онкологічних хворих, а також введенням гепарину в катетер для профілактики тромбозу останнього. Отримані дані дозволяють дійти висновку, що проведення системної ХТ більш тромбонебезпечно, ніж використання селективного внутрішньоартеріального шляху введення ХП. Отже, попередня гіперкоагуляція не повинна розглядатися як абсолютне протипоказання для установки внутрішньоартеріального катетера за описаним методом. Треба зазначити, що установка катетерів за методом Сельдингера в умовах гіперкоагуляції набагато тромбонебезпечніша, тому що навіть при використанні патогенетичної терапії знаходження стороннього предмета (катетера) у просвіті магістральних судин пошкоджує судинну стінку й активує внутрішньосудинне скипання крові.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика порушення системи скипання крові

Показник	Ступінь токсичності	Кількість випадків, n (%)		p
		Дослідна група	Контрольна група	
Вміст фібриногену	0	15 (17,6 ± 6,5)	2 (1,5 ± 1,5)	< 0,01
	1	52 (58,8 ± 8,4)	72 (76,9 ± 5,2)	
	2	18 (20,6 ± 6,9)	20 (21,6 ± 5,1)	
	3	4 (2,9 ± 2,9)	0 (0,0)	
Протромбіновий час	1	39 (44,1 ± 8,5)	20 (23,1 ± 5,2)	< 0,002
	2	36 (41,2 ± 8,4)	26 (26,1 ± 5,5)	
	3	14 (14,7 ± 6,1)	48 (50,8 ± 6,2)	
Частковий протромбіновий час	1	29 (23,5 ± 7,3)	3 (3,1 ± 2,1)	< 0,001
	2	52 (58,8 ± 8,4)	29 (30,8 ± 5,7)	
	3	8 (17,6 ± 6,5)	62 (66,2 ± 5,8)	

Цікавими, на наш погляд, є результати порівняння термінів прояву гематотоксичності у дослідній і контрольній групах. Зазвичай зниження вмісту лейкоцитів спостерігають у найближчі після введення ХП дні (3–5-й з піком на 7–12-й), що і визначено в контрольній групі. У випадках застосування селективної внутрішньоартеріальної ХТ спостерігали відстрочений лейкопенічний ефект, який реалізувався на 12–16-у добу і, як зазначалося, був значно менш вираженим. В більш пізній період у хворих дослідної групи реєстрували і тромбоцитопенію (досягнення

максимуму на 10–14-у добу порівняно з 7–10-ю добою в контрольній групі).

Привертає увагу порівняння показників кількісного вмісту еритроцитів і рівня гемоглобіну в ПК. У контрольній групі на 1–3-тю добу спостерігали перший пік зниження зазначених показників, другий пік припадав на 7–12-ту добу, при цьому зниження рівня гемоглобіну у більшості хворих відповідало 1-му ступеню токсичності, а вмісту еритроцитів — 2 ступеню. В дослідній групі спостерігали один пік зниження кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну, що припадав на 6–9-ту добу; при цьому зменшення обох показників у більшості хворих відповідало 1-му ступеню. Описані часові інтервали і ступінь прояву окремих показників гематологічної токсичності наочно демонструють прямий гемолітичний (цитотоксичний) ефект при циркуляції ХП в загальному кровотоці у випадку системної ХТ. Другий пік зниження показників вказує на безпосередній вплив препаратів і їхніх похідних власне на еритроцитарний паросток. Відстрочене зниження показників червоної крові у хворих дослідної групи імовірно обумовлено саме останнім механізмом, у той час як гемолітичний ефект практично відсутній.

ВИСНОВКИ

На основі вивчення гематологічних показників при системній і внутрішньоартеріальній ХТ встановлено, що внутрішньоартеріальне введення ХП супроводжується менш вираженими проявами гематологічної токсичності і може бути широко використано при лікуванні хворих на РШ та КРР з метастазами в печінку.

При проведенні внутрішньоартеріальної ХТ за розробленим нами методом порушення системи скидання крові менш виражені, ніж при системному введенні ХП, що вказує на зменшення загрози тромбоутворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Боженко ВК.** Многопараметрический анализ лабораторных показателей крови для получения диагностической информации в экспериментальной и клинической онкологии. Автореф [дисс ... докт мед наук]. Москва, 2004. 40 с.

2. **Ганцев ШХ, Жбанкова ТИ, Сакаева ДД.** Прогнозирование осложненной лекарственной терапии опухолей В кн: Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. М: ОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, 1998: 123.

3. **Гарин АМ, Базин ИС.** Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М: КМК, 2006. 266 с.

4. **Горбунова ВА, Бесова НС, Бредер ВВ и др.** Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака. М: Литтерра, 2006. 285 с.

5. **Шакирова ИИ.** Оценка нейротоксичности современных цитостатиков. Дисс ... докт мед наук. М, 2001. 205 с.

6. **Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al.** Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; **23** (350): 2343–51.

7. **Бондарь ГВ, Думанский ЮВ, Седаков ИЕ и др.** Внутриартериальная полихимиотерапия при колоректальном раке с метастазами в печени. *Онкология* 2011; **13** (1 (47)): 37–9.

COMPARATIVE DATA OF MEDICINAL TOXICITY AT DIFFERENT VARIANTS OF PALLIATIVE CHEMOTHERAPY OF METASTATIC LIVER LESIONS

G. V. Bondar, Y. V. Dumansky, A. V. Sidiuk, R. V. Ishchenko

Summary. *The haematological toxicity and injury of the coagulability of blood system is studied during the intrarterial and system palliative chemotherapy for patients with metastases in the liver of stomach and colorectal cancer. 183 patients treated in the Donetsk regional cancer center from 2000 to 2009 are included in study. In study group were included the patients treated using intraarterial chemotherapy — 89 cases. In a control group there are 94 patients after a systemic chemotherapy. It is well-proven that the intrarterial chemotherapy is accompanied by the less expressed haematological toxicity and injury of the coagulability of blood system than during the systemic chemotherapy introduction.*

Key Words: liver metastasis, stomach cancer, colorectal cancer, intrarterial chemotherapy, hematological toxicity.

Адрес для переписки:

Іщенко Р.В.

83092, Донецьк, вул. Полоцька, 2А

Донецький обласний протипухлинний центр