

I. M. Omarova¹, K. Zh. Musulmanbekov²

TREATMENT OF PRIMARY LIVER CARCINOMAS WITH ARGLABIN

¹ Karaganda Regional Cancer Center, Karaganda, Kazakhstan

² Karaganda State Medical Academy MH RK, Karaganda, Kazakhstan

ABSTRACT

Anti-tumor activity of Arglabin was studied in 58 patients with primary liver cancer. Direct results of treatment of the patients receiving a monotherapy with Arglabin and combination of Arglabin with 5-FU are not inferior to the results reported for the patients receiving cisplatin with 5-FU by a standard scheme. Arglabin as a monotherapy and Arglabin in combination with 5-FU cause lower number of complications as compared to the standard scheme which includes cisplatin and 5-FU. Monotherapy with Arglabin results in the development of therapeutic pathomorphosis of hepatocellular carcinoma causing death of tumor cells through apoptosis and partial necrosis.

Key words: liver cancer, Arglabin, apoptosis.

И. М. Омарова¹, К. Ж. Мусулманбеков²

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ КАРЦИНОМ ПЕЧЕНИ ПРЕПАРАТОМ АРГЛАБИН

¹ Карагандинский областной онкологический центр, Караганда, Казахстан

² Карагандинская государственная медицинская академия МЗ РК, Караганда, Казахстан

РЕЗЮМЕ

Изучена противоопухолевая эффективность арглабина у 58 больных первичным раком печени. Непосредственные результаты лечения больных, получавших арглабин в монорежиме и в комбинации с 5-фторурацилом, не уступают результатам лечения больных, получавших цисплатин с 5-ФУ в стандартном режиме. Арглабин в монорежиме и в комбинации с 5-ФУ вызывают достоверно меньшее число осложнений по сравнению со стандартной схемой с включением цисплатина и 5-ФУ. Монотерапия арглабином приводит к развитию лечебного патоморфоза гепатоцеллюлярной карциномы печени, вызывая гибель опухолевых клеток путем апоптоза и парциального некроза.

Ключевые слова: рак печени, арглабин, апоптоз.

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия ознаменованы закономерным изменением роли химиотерапии в лечении злокачественных опухолей, что связано с внедрением ряда препаратов с новым механизмом действия.

Изучение механизмов внутриклеточной передачи сигналов и регуляции клеточного цикла позволило создать таргетные препараты целенаправленного действия.

По результатам различных исследований ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста — герцептин, иресса и тарцева — проявляют высокую противоопухолевую эффективность (герцептин — при раке молочной железы, тарцева и иресса — при немелкоклеточном раке легкого) [4; 6]. Применение гливекка — ингибитора тирокиназных рецепторов (с-kit, PDGFR) и внутриклеточной тирокиназы BCR-ABL позволило добиться общего ответа у 40–50 % больных со стромальными опухолями ЖКТ [5].

Фарнезилирование является одной из частей механизма внутриклеточной передачи сигнала активации *ras*-белков. Ингибирование фарнезилтрансферазы способствует сохранению данного белка в неактивной форме.

S. R. Johnston et al. на ASCO в 2002 г. доложили результаты применения ингибитора фарнезилтрансферазы — типифарниба (R11577, Zarnestra) больным диссеминированными формами рака молочной железы. Применение препарата позволило получить эффект у 25 % пациентов [2].

Механизм действия препарата арглабин, как и типифарниба, основан на его способности ингибировать процессы фарнезилирования клеточных *ras*-белков, что вызывает реверсию трансформированных клеток посредством блокады митогенного сигнала [1; 3; 7].

Цель исследования состояла в изучении результатов эффективности арглабина у больных раком печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критериями включения в исследование явились: морфологическая верификация опухолевого процесса, возраст старше 18 лет, больным не должно было проводиться никакой предшествующей химиотерапии. Необходимым условием являлось наличие сохранной функции костного мозга, отсутствие выраженной патологии со стороны сердца, почек, органов ЖКТ.

В исследование включены 58 больных первичным раком печени, получивших лечение в 1992–2002 гг. на базе Карагандинского областного онкологического центра (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных раком печени, *n* (если не указано иное)

Параметр	
Количество больных	58
Возрастная медиана, годы	32–78
Средний возраст, лет	59,4
Мужчины	43
Женщины	15
III стадия	41
IV стадия	17
Гепатоцеллюлярная карцинома	51
Холангиоцеллюлярная карцинома	7
Арглабин	23
Арглабин + 5-фторурацил	15
Цисплатин + 5-фторурацил	20

Таблица 2

Эффективность химиотерапии у больных раком печени

Группа лечения	Эффективность лечения ($M \pm m$), <i>n</i> (%)		
	Частичный регресс	Стабилизация процесса	Прогрессирование заболевания
Арглабин (<i>n</i> =21)	2 (9,5±6,6)	8 (38,1±12,6)	11 (52,4±11,2)
Арглабин+5-ФУ (<i>n</i> =15)	3 (20,0±10,7)	5 (33,3±12,6)	7 (46,7±13,3)
Цисплатин+5-ФУ (<i>n</i> =20)	5 (20,0±9,2)	7 (35,0±10,9)	8 (40,0±11,2)

Арглабин в монорежиме в дозе 185 мг/м² внутривенно ежедневно в течение 21 дня с интервалом между курсами 2 недели получили 23 пациента.

Арглабин в комбинации с 5-фторурацилом по схеме: арглабин — 185 мг/м² внутривенно ежедневно в течение 21 дня и 5-фторурацил — 300 мг/м² внутривенно через день, всего 10 инъекций, с интервалом между курсами 2 нед получили 15 пациентов.

Полихимиотерапию (ПХТ) по схеме: 5-фторурацил — 500 мг/м² внутривенно в 1-й, 3-й, 5-й и 8-й день

и цисплатин — 100 мг/м² внутривенно в 1-й день получили 19 пациентов.

Оценку непосредственного лечебного эффекта терапии и токсичности проводили по рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из результатов, представленных в табл. 2, общая эффективность арглабина в монорежиме составляет 9,5±6,6 %, в комбинации с 5-ФУ — 20,0±9,2 %, комбинации цисплатина с 5-ФУ — 20,0±10,7 %. Статистически достоверной разницы между показателями непосредственной эффективности для всех групп лечения не установлено.

Изучение токсичности проводимой терапии показало, что общее количество осложнений заметно различалось для групп лечения, наименьшее число осложнений зарегистрировано в группе больных, получавших монотерапию арглабином (табл. 3).

Таблица 3

Частота и профиль токсичности в зависимости от группы лечения больных раком печени, *n* (%)

Токсичность	Арглабин (<i>n</i> =23)	Арглабин + 5-ФУ (<i>n</i> =15)	Цисплатин + 5-ФУ (<i>n</i> =20)
Гематологическая токсичность (всего) из них:	5 (21,7±8,8)**	4 (26,7±11,8)*	12 (60,0±11,2)
нейтропения:			
I–II степени	4 (17,4±8,1)**	4 (26,7±11,8)*	12 (60,0±11,2)
III–IV степени	3 (13,0±7,2)*	2 (13,3±9,1)*	7 (35,0±10,9)
тромбоцитопения:	1 (4,3±4,3%)**	2 (13,3±9,1)	5 (25,0±14,4)
I–II степени	1 (4,3±4,3%)	2 (13,3±9,1)	4 (20,0±9,2)
III–IV степени	1 (4,3±4,3%)**	1 (6,7±6,7)*	2 (35,0±10,9)
анемия:	—	1 (6,7±6,7)	2 (10,0±6,9)
I–II степени	—	1 (6,7±6,7)*	7 (35,0±10,9)
III–IV степени	—	1 (6,7±6,7)	4 (20,0±9,2)
—	—	—	3 (15,0±8,2)
Негематологическая токсичность (всего) из них:	7 (21,7±8,8%)**	6 (40,0±13,1)*	16 (80,0±9,2)
тошнота, рвота	3 (13,0±7,2%)**	4 (26,7±11,8)	16 (80,0±9,2)
мукозиты	1 (13,0±7,2%)	3 (20,0±10,7)	5 (25,0±14,4)
диарея	1 (13,0±7,2%)	3 (20,0±10,7)	5 (25,0±14,4)
бронхоспазм	2 (8,6±6,0%)	2 (13,3±9,1)	—
крапивница	—	2 (13,3±9,1)	—

* Достоверность $p < 0,05$.

** Достоверность $p < 0,01$ по сравнению с группой цисплатин + 5-ФУ.

Однако следует отметить, что в группах больных, получавших арглабин и арглабин в комбинации с 5-ФУ, регистрировались аллергические реакции (бронхоспазм и крапивница), тогда как в группе цисплатин + 5-ФУ подобные побочные эффекты не регистрировались.

Морфологическое изучение опухолевого патоморфоза показало, что монохимиотерапия арглабином приводила к выраженному проявлению лечебного патоморфоза гепатоцеллюлярного рака печени.

На светооптическом уровне выявлено отчетливое усиление тканевого и клеточного полиморфизма с выраженным увеличением объема клеток и ядер. Отмечены явления почкования и фрагментации ядер. Появлялись многочисленные «лучевые гиганты» (лечебные формы, по Н. А. Краевскому). Ядрышки ядер укрупнялись или уменьшались в размерах, приобретали неправильную форму, были расплывчаты. Дистрофические изменения проявлялись в резкой вакуолизации цитоплазмы. Обнаруживались и полностью некротизированные опухолевые клетки. Дистрофически измененные, плохо окрашивающиеся (бледные) опухолевые клетки располагались преимущественно вокруг синусоидов. Пласты мелких опухолевых клеток характеризовались явлениями гликолиза (рис. 1).



Рис. 1. Вакуолизация цитоплазмы опухолевых клеток. Видны поля белкового и углеводного материала в цитоплазме опухолевых клеток. Увеличение $\times 300$

При электронно-микроскопическом исследовании обнаружен широкий спектр ультраструктурных изменений. Компенсаторно-приспособительные изменения явно уступали изменениям деструктивного характера. Так, несмотря на резкое увеличение размеров ядрышка, ядерный хроматин был представлен неравномерно расположенными и грубыми глыбками. Резкие уменьшение и уплотнение ядрышка сочетались с грубой конденсацией хроматина. Адаптивные реакции увеличения площади митохондрий с появлением лопастных и гигантских форм сменялись деструкцией измененных митохондрий с локальным отеком матрикса и разволокнением митохондриальных мембран. Для многих опухолевых клеток было характерно наличие мелких набухших митохондрий с гомогенизированными и лизированными кристами. Интересной находкой было появление в гиалоплазме опухолевых клеток многочисленных вакуолей с хлопьевидным материалом в центре (рис. 2).

Данные структуры формировались избирательно из резко расширенных и вакуолизированных канальцев гранулярного эндоплазматического ретикулума. Деструкция ретикулума приводила к образованию обширных

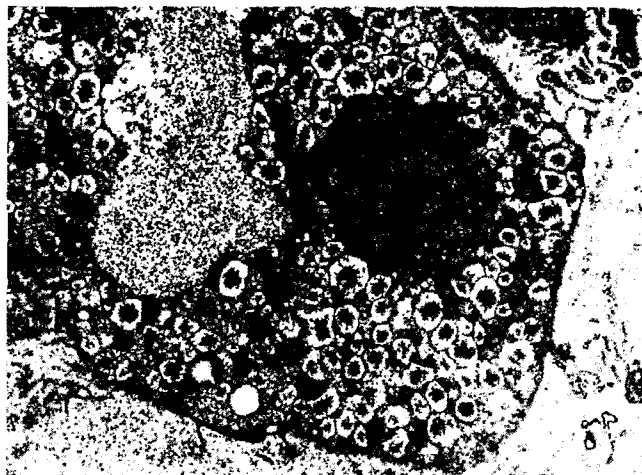


Рис. 2. Опухолевая клетка с вакуолями и полем белкового материала. В центре вакуолей видны «ядра» из хлопьевидного материала. Увеличение $\times 11\,000$

полей, заполненных белковым материалом. В гиалоплазме многих опухолевых клеток были отмечены поля локального некроза. При этом концентрически расположенные вокруг митохондрий мембраны агранулярного эндоплазматического ретикулума, видимо, нуждались в энергетическом обеспечении, выполняя детоксикационную роль в гепатоцитах. Деструкция гранул гликогена сопровождалась образованием обширных полей лизированного аморфного материала. Здесь же были видны осмиофильные массы желчных пигментов, миелоподобные фигуры и липидные включения. Ярко были выражены явления клазмотоза, распада клеток на мелкие фрагменты. Проявлением лечебного патоморфоза явилась также гибель опухолевых клеток путем апоптоза с конденсацией и распадом хроматина, разделением клеток на апоптозные тела с плотно расположенными конденсированными органеллами. Наблюдалась активация фагоцитарной активности гистиоцитов, в цитоплазме которых обнаруживались фрагменты эритроцитов и целые апоптозные тела (рис. 3).



Рис. 3. Апоптозные тела вблизи разрушенного эндотелиоцита синусоида. Увеличение $\times 18\,000$

Как известно, макрофаги являются эффекторными клетками в противоопухолевом иммунитете, лизируя опухолевые клетки. Самые разнообразные изменения претерпели капилляры соединительной ткани. Необратимые изменения соответствовали полному разрушению эндотелиальной выстилки. Наряду с активными и сохранными формами нами были отмечены и деструктивно измененные фибробласты с фрагментированными ядрами и вакуолизированными органеллами. Парциальный некроз опухолевых клеток проявлялся в отеке гиалоплазмы и глыбчатом распаде органелл. Часто встречались обломки опухолевых клеток.

Таким образом, монокимioterapia арглабином приводила к выраженному проявлению лечебного патоморфоза гепатоцеллюлярного рака печени. На светоптическом уровне отмечены выраженные дискомплексация и дезинтеграция опухолевых клеток с резким увеличением объема ядер и клеток, вакуолизацией их цитоплазмы и последующим некрозом. На электронно-микроскопическом уровне обнаружен широкий спектр деструктивных изменений, явно преобладающих над адаптивными реакциями. Деструкция гранулярного эндоплазматического ретикулума и лизис гликогеновых гранул приводили к образованию в гиалоплазме обширных полей, заполненных разрушенным материалом белкового и углеводного обмена. Самые ранние ультраструктурные изменения затрагивали прежде всего дыхательный аппарат митохондрий, свидетельствуя о специфичности противоопухолевого действия арглабина и его ведущей роли в развитии лечебного патоморфоза гепатоцеллюлярного рака печени. Наряду с дистрофическими изменениями широко была представлена гибель опухолевых клеток путем апоптоза и парциального некроза.

ВЫВОДЫ

Непосредственные результаты лечения больных первичным раком печени, получавших арглабин и арглабин в комбинации с 5-фторурацилом, не уступают

результатам лечения больных, получавших цисплатин с 5-ФУ в стандартном режиме.

Арглабин и арглабин в комбинации с 5-ФУ вызывают достоверно меньшее число осложнений ($p < 0,05$) по сравнению со стандартной схемой с включением цисплатина и 5-ФУ.

Монокимioterapia арглабином приводит к развитию лечебного патоморфоза гепатоцеллюлярной карциномы печени, вызывая гибель опухолевых клеток путем апоптоза и парциального некроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Противоопухолевая терапия / Справочник под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 1996. — 303 с.
2. Шайкенов Т. Е. Возможность прерывания митогенного сигнала малых G белков препаратом «Арглабин» // Сб. науч. тр. «Поиск и создание методов получения фитопрепаратов». — 1997. С. 280–285.
3. Шайкенов Т. Е. Ингибирование фарнезилтрансферазы и индукция апоптоза, как механизм действия «Арглабина» // Сб. науч. тр. междунар. науч.-практ. конф. «Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин». — Караганда, 2002. С. 57–68.
4. Bridgest A. J. The rationale and strategy used to develop a series of highly potent, irreversible, inhibitors of the epidermal growth factor family of tyrosine kinases / Curr. Med. Chem. — 1999. — Vol. 6. — P. 825–843.
5. Johnston S. R., Hickish T., Houston S. et al. Efficacy and tolerability of two dosing regimens of R 115777 (Zarnestra), a farnesyl protein transferase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2002. — Vol. 21. — A. 138.
6. Fukuoka M., Yjno S., Giaccone G. et al. Final results a phase II trial ZD 1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL) // Proc. ASCO. — 2002. — Vol. 21. — A. 1188.
7. Prendergast G. Targeting Farnesyltransferase: Is ras relevant? // Proc. ASCO. — 1999. — Vol. 18. — P. 22–28.