

УДК (616.31+616.321)-006.6-036

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПРООКСИДАНТНОГО—Антиоксидантного статуса больных местно-распространенным раком полости рта и глотки

А.В. Масленникова, Т.Г. Шербатюк, В.А. Лазарева, Д.В. Давыденко,

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России»

Масленникова Анна Владимировна – e-mail: maslennikova.anna@gmail.com

Представлены результаты анализа показателей прооксидантного-антиоксидантного статуса 69 больных III-IV стадиями плоскоклеточного рака полости рта и глотки, а также 10 лиц, не имеющих онкологических заболеваний (группа контроля). Раздельно изучены параметры ПОЛ в группе больных, проживших менее одного года с момента начала лечения (группа «неблагоприятного прогноза») и среди пациентов, продолжительность жизни которых составила более 12 месяцев (группа «благоприятного прогноза»). Показано, что между этими группами существуют статистически значимые различия как процессов перекисидации (более высокий уровень малонового диальдегида и смещение процессов ПОЛ в сторону образования конечных продуктов), так и уровня антиоксидантной активности (снижение активности СОД в четыре раза в группе «неблагоприятного прогноза»). Проведенное исследование продемонстрировало наличие скрытой неоднородности среди онкологических больных, формально относящихся к одной прогностической группе.

Ключевые слова: рак полости рта и глотки, прооксидантный-антиоксидантный статус.

The work demonstrates the results of analysis of parameters of pro-oxidant and antioxidant status among 69 patients with III-IV stage of dermoid intraoral and pharynx cancer, including 10 persons without oncological diseases (control group). Parameters of lipid pero-oxidation (POL) were investigated separately among patient group, which lived less than one year from the moment of treatment initiation (group of «poor prognosis»), and among patients, whose lifetime was more than 12 months (group of «favorable prognosis»). It was demonstrated that between these groups there are statistically significant differences of processes of pero-oxidation (higher level of malondialdehyde and relocation of POL processes in the direction of formation of final products) as well as the level of antioxidant activity (reduction of activity of SOD by 4 times in the group of «poor prognosis»). Conducted investigation showed the presence of hidden inhomogeneity among cancer patients, formally referring to one prognostic group.

Key words: intraoral and pharynx cancer, pro-oxidant and antioxidant status.

Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи в общей структуре онкологической заболеваемости составляют около 15% [1]. Несмотря на то, что данные новообразования доступны для диагностики при визуальном осмотре, около 70% больных поступают на лечение с III-IV стадиями заболевания [2]. Современные методы химиолучевого лечения существенно улучшили показатели выживаемости и локорегионарного контроля в данной группе больных, однако у части пациентов лечение остается неэффективным.

Известно, что индивидуальная продолжительность жизни больных с одинаковой локализацией и стадией злокачественных новообразований при проведении стандартного лечения отличается большим разбросом [3]. Это указывает, что одним из главных недостатков современной противоопухолевой терапии является эмпирический характер ее назначения, основывающийся на следующих критериях: локализация и распространенность опухолевого процесса, гистологический тип новообразования и степень его дифференцировки, общее состояние больного, наличие или отсутствие регионарных и отдаленных метастазов и т. д. Те же факторы учитываются при оценке возможного исхода лечения и продолжительности жизни у конкретного больного.

В настоящее время проводятся активные исследования, направленные на разработку индивидуальных критериев прогнозирования исхода заболевания и эффективности лечения больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями головы и шеи. Было показано, что для определения чувствительности опухоли к цитостатическим препаратам, а также для прогнозирования продолжительности жизни и исхода заболевания могут иметь значение определенные молекулярно-генетические параметры [4-8]. В ряде исследований было продемонстрировано прогностическое значение уровня оксигенации опухоли [9, 10].

Все перечисленные методы отражают индивидуальные биологические особенности новообразования и его возможную реакцию на цитостатические воздействия, однако не учитывают состояние адаптационных возможностей организма, которое играет ключевую роль в процессе взаимодействия опухоли и организма-опухоленосителя [11]. С этой точки зрения актуальным представляется изучение параметров, характеризующих индивидуальный уровень физиологического ресурса конкретного пациента. Свободнорадикальное окисление является фундаментальным процессом, постоянно протекающим в норме и существенно изменяющимся при развитии патологических

состояний [12, 13]. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) протекают поэтапно: на начальном этапе данного процесса происходит образование АФК (активных форм кислорода) и свободных радикалов, конечное звено ПОЛ характеризуется образованием молекулярных субстанций (диеновых конъюгат – ДК, триеновых конъюгат – ТК, малонового диальдегида – МДА).

Имеются многочисленные данные, что развитие злокачественных новообразований сопровождается глубокими нарушениями прооксидантного-антиоксидантного статуса организма-опухоленосителя, тяжесть которых зависит от стадии заболевания и размеров опухоли [14–16]. Корреляция степени выраженности данных нарушений и продолжительности жизни пациентов была продемонстрирована для больных множественной миеломой, раком молочной железы, раком желудка, раком яичников [14–17]. Сведения о состоянии и динамике прооксидантно-антиоксидантного статуса у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны являются отрывочными и противоречивыми. По данным одних авторов, статистически значимые различия уровня МДА между ранними и распространенными, а также между III и IV стадиями опухолевого процесса отсутствуют [18–20]. В то же время другими исследователями установлено, что нарушения в прооксидантно-антиоксидантной системе у пациентов данной группы коррелируют со стадией заболевания, усиливаясь от II к IV стадии: возрастает уровень малонового диальдегида и снижается уровень активности антиоксидантной системы защиты [21].

Целью настоящего исследования было изучение параметров прооксидантного-антиоксидантного статуса и их влияния на исход заболевания в группе больных местнораспространенным плоскоклеточным раком полости рта и глотки.

Материалы и методы исследования

За период с октября 2005 года по июль 2008 года в исследование было включено 69 больных в соответствии со следующими критериями:

- гистологически подтвержденный плоскоклеточный рак полости рта, ротоглотки и гортаноглотки III–IV стадии;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- отсутствие в анамнезе специфического лечения по поводу данного заболевания;
- соответствие общего состояния больных 0–1 по шкале ECOG;
- возраст старше 18 лет;
- удовлетворительные гематологические и биохимические показатели.

План лечения у всех пациентов включал один – два индукционных курса ПХТ по схеме: 5-фторурацил в дозе 500 мг/м² поверхности тела пациента внутривенно ежедневно с первого по четвертый день, цисплатин в дозе 100 мг/м² поверхности тела внутривенно на фоне гипергидратации в пятый день. После трехнедельного перерыва оценивали эффект

химиотерапии. Второй курс ПХТ по той же схеме выполняли в течение пятой недели лечения, после чего без перерыва начинали первый этап лучевой терапии. С шестой по десятую неделю пациенты получали облучение опухоли, зон ее субклинического распространения и зон регионарного метастазирования в режиме стандартного фракционирования до суммарно-очаговой дозы (СОД) 44–46 Гр. Третий курс ПХТ проводили в течение тринадцатой недели и непосредственно после него продолжали облучение до СОД 68–72 Гр. На втором этапе в объем облучения включали остаточную клинически определяемую опухоль и метастазы в лимфатических узлах или зону первичного распространения новообразования в случае его полного регресса. Дистанционная лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе электронов Philips SL (5 МэВ). Сроки наблюдения за пациентами составили от 12 до 45 месяцев, медиана срока наблюдения – 21 месяц. В качестве основного критерия эффективности лечения была выбрана общая выживаемость.

Группу контроля составили 10 пациентов ЛОР-отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, получавших стационарное лечение по поводу хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

В контрольной группе и у онкологических больных до начала лечения исследовались следующие параметры активности свободнорадикальных процессов:

1. Начальный этап ПОЛ, заключающийся в генерации активных форм кислорода (АФК), косвенно оценивали методом индуцированной хемилюминесценции плазмы крови (ХЛ) на приборе БХЛ-06М (г. Н. Новгород). Регистрировали $I_{\max}$ – максимальную интенсивность свечения исследуемой пробы, отражающую общую свободнорадикальную активность образца плазмы.

2. Состояние конечного этапа ПОЛ, характеризующегося образованием неметаболизирующихся гидроперекисей липидов и других соединений, оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) методом спектрофотометрии (спектрофотометр HELIOS ESCORT-300C, Thermo Spectronic, USA), выражали в единицах оптической плотности относительно количества общих липидов.

С целью оценки соотношения исследуемых этапов свободнорадикального окисления был введен индекс $I_{\max}/\text{МДА}$.

Состояние антиоксидантной системы оценивали по следующим показателям:

1. Общая антиоксидантная активность (ОАО) образца. АОА – суммарная физико-химическая величина, характеризующая способность данного субстрата тормозить реакции окисления и зависящая от относительного количества и физико-химических параметров каждого из биоантиоксидантов, имеющихся в анализируемой смеси, их взаимного влияния друг на друга, от присутствия веществ, способных усиливать или ослаблять действие биоантиоксидантов.

Определяли методом индуцированной хемилюминесценции приборе БХЛ-06М, оценивали по уровню 1/S, отн. ед.

2. Ферментное звено антиоксидантной системы оценивалось по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов методом спектрофотометрии (СФ HELIOS ESCORT-300С, Thermo Spectronic, USA), выражали в единицах активности относительно содержания гемоглобина.

Полученные данные были обработаны с помощью непараметрических методов статистики.

Результаты

В анализ показателей выживаемости были включены 67 пациентов, судьба которых прослежена в течение 12 месяцев с момента начала лечения. В качестве критерия, в соответствии с которым проводился анализ параметров ПОЛ, была выбрана одногодичная выживаемость больных. Раздельно были проанализированы показатели перекисного окисления и антиоксидантной активности больных, проживших менее одного года, и пациентов, минимальная продолжительность жизни которых составила более 12 месяцев. Таким образом, условно были выделены группы «благоприятного» и «неблагоприятного» прогноза. Сведения о больных в соответствии с исходом заболевания представлены в таблице 1. В анализ не были включены два пациента, в качестве второго этапа лечения у которых было проведено оперативное вмешательство.

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика пациентов в зависимости от исхода заболевания

Параметр		«Благоприятный прогноз»	«Неблагоприятный прогноз»
Локализация	глотка	23	18
	Дно полости рта и язык	10	16
Стадия	III	23	12
	IV	10	22
Средний возраст/диапазон		56/39–78	57/32–76
Гистологическое строение	Ороговевающий	16	14
	Неороговевающий	13	18 (26,9%)
	Недифференцированный	3	2 (3%)
	другие	1	-
Всего		33	34 (50,7%)

Группу «благоприятного прогноза» составили 33 пациента, завершившие лечение в соответствии с планом. Через 1 месяц после его окончания у них была зарегистрирована полная или частичная ремиссия. Одногодичная выживаемость в данной группе составила 100%, трехлетняя актуаральная выживаемость – 34,6%, медиана продолжительности жизни на момент анализа равна 20 месяцам (рис.). На момент анализа 16 пациентов данной группы живы в состоя-

нии полной ремиссии, двое получают лечение по поводу локального рецидива. Пятнадцать больных умерли через 12 и более месяцев от начала лечения от прогрессирования заболевания. Средний уровень МДА в данной группе составил $4,59 \pm 0,51$ отн. ед.; общая антиоксидантная активность $0,04 \pm 0,003$ отн. ед.; уровень активности СОД $169,53 \pm 15,37$, индекс $I_{\max}/MDA$ был выше 0,35 (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Показатели ПОЛ в зависимости от исхода лечения

Параметры	благоприятный прогноз	неблагоприятный прогноз	контроль
$I_{\max}$	$2,020 \pm 0,077$	$1,749 \pm 0,041^{**}$	$2,090 \pm 0,0526$
$I_{\max}/MDA$	$> 0,35$	$< 0,25$	> 1
1/S	$0,044 \pm 0,003^{*}$	$0,055 \pm 0,003^{**}$	$0,039 \pm 0,0022$
МДА	$4,590 \pm 0,510^{*}$	$6,500 \pm 0,560^{**}$	$1,119 \pm 0,162$
СОД	$169,530 \pm 15,370^{*}$	$39,340 \pm 1,130^{**}$	$113,900 \pm 21,400$

* - $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем,

* - $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем,

** - по сравнению с группой неблагоприятного прогноза.

В группе «неблагоприятного прогноза» лечение в соответствии с планом не удалось завершить у 13 пациентов, так как на фоне проводимой химиолучевой терапии у них возникло прогрессирование заболевания. У 21 больного лечение было проведено в полном объеме, но прогрессирование заболевания привело к смерти в течение 12 месяцев с момента начала химиотерапии и облучения. Средний уровень МДА в данной группе составил $6,50 \pm 0,56$ отн. ед., общая антиоксидантная активность (1/S) $0,06 \pm 0,003$, уровень активности СОД $39,340 \pm 1,130$ ед. активности, индекс $I_{\max}/MDA$ был менее 0,25 (таблица 2). Медиана выживаемости в данной группе составила 6 месяцев. Различия между группой «благоприятного» и «неблагоприятного» прогноза в отношении показателей выживаемости оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Средние значения ключевых показателей ПОЛ (МДА и активность СОД) в выделенных группах также достоверно различались ($p < 0,05$). Кроме того, было выявлено достоверное отличие показателей ПОЛ между больными местно-распространенным раком орофарингеальной зоны и лицами, не страдающими онкологическими заболеваниями.

Двое пациентов, которые в соответствии с начальными показателями ПОЛ должны быть отнесены к группе «неблагоприятного» прогноза, прожили на момент анализа более 1 года с момента начала лечения. В качестве второго этапа лечения им было проведено хирургическое вмешательство, что заставляет анализировать исходы их заболевания отдельно.

В группе контроля были зарегистрированы следующие показатели прооксидантного-антиоксидантного статуса: уровень МДА составил $1,12 \pm 0,06$ отн. ед., общая антиоксидантная активность была равна 1/S $0,04 \pm 0,002$ отн. ед., уровень активности СОД $113,90 \pm 2,40$ ед. активности, индекс $I_{\max}/MDA$ 1,87 (таблица 2).

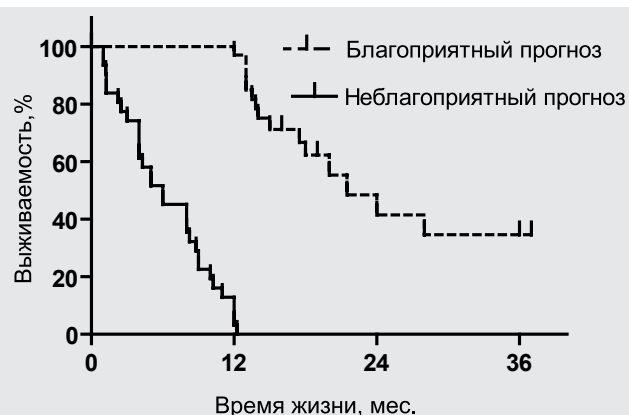


РИС.
Показатели выживаемости пациентов в зависимости от исхода лечения.

Обсуждение

Несмотря на применение новых интенсивных режимов химиолучевого лечения, плоскоклеточный рак головы и шеи III-IV стадии по-прежнему относится к онкологическим заболеваниям, которые характеризуются неблагоприятным прогнозом. При этом общепринятым является положение, что четвертая стадия заболевания имеет худший прогноз по сравнению с третьей [22]. Наше исследование продемонстрировало, что пациенты, формально имеющие сходные характеристики опухолевого процесса, представляют собой не однородную массу, а разделяются на две группы, существенно отличающиеся между собой в отношении прогноза заболевания. При этом среди пациентов, которые умерли в течение одного года с момента начала лечения, преобладала IV стадия заболевания (64,7%), однако 35,3% составили больные с III стадией. Параметром, объединяющим всех этих больных, оказалось значительно более глубокое нарушение процессов ПОЛ по сравнению с больными, которые прожили более одного года. В группе «неблагоприятного прогноза» обращает на себя внимание повышение содержания МДА и смещение процессов пероксидации в сторону конечных этапов ПОЛ. Еще одной характерной чертой больных этой группы было резкое снижение антиоксидантной активности — средние показатели активности СОД оказались практически в четыре раза ниже по сравнению с группой «благоприятного прогноза». В группе больных, исход заболевания которых оказался более благоприятным, активность СОД была сравнима с активностью данного фермента в контрольной группе. Отличием всех онкологических больных от лиц, не имеющих онкологического заболевания, было смещение ПОЛ в сторону конечных этапов процесса, тогда как в контрольной группе отмечалось преобладание начальных этапов. Полученные результаты подтверждают, что среди больных, формально относящихся к одной прогностической группе, существует скрытая неоднородность, определяющая исход заболевания. Очевидно, что различия показателей прооксидантного-антиоксидантного статуса, представленные в нашей работе, отражают более глубокие физиологи-

ческие процессы отношений опухоли и организма-опухоленосителя. Являются ли эти показатели характеристикой опухолевого процесса или отражают наличие физиологического ресурса и уровень адаптации конкретного организма? Получение ответа на этот вопрос играет важную роль для планирования индивидуального лечения конкретного пациента.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи. Материалы Второй ежегодной Российской онкологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». Москва. 8–10 декабря. 1998. С. 34–41.
2. Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г., Кондратьева А.П., Алиева С.Б., Зимина Н.А. Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака головы и шеи. VII Российская онкологическая конференция. Москва. 27 ноября. 2003. С. 35–39.
3. Бочкарева Т.Н., Екимов Л.П., Немкова Е.В. Скрытая прогностическая неоднородность онкологических больных. // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. № 4. С. 480–482.
4. Asensio C., Zapata A., Garcia-Ahijado J. et al. Fas expression is associated with a better prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. // Anticancer Res. 2007 Nov.-Dec. № 27 (6B). P. 4083–4086.
5. Pavon M.A., Parreno M., Leon X., Sancho F.J., Cespedes M.V., Casanova I., Lopez-Pousa A., Mangues M.A., Quer M., Barnadas A., Mangues R. Ku 70 predicts response and primary tumor recurrence after therapy in locally advanced head and neck cancer. Int J Cancer. 2008. Sep. 1. № 123 (5). P. 1068–1079.
6. Lee E.J., Lee B.B., Han J., Cho E.Y., Shim Y.M., Park J., Kim D.H. CpG island hypermethylation of E-cadherin (CDH1) and integrin alpha4 is associated with recurrence of early stage esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2008. Nov. 1. № 123 (9). P. 2073–2079.
7. Jun H.J., Ahn M.J., Kim H.S., Yi S.Y., Han J., Lee S.K., Ahn Y.C., Jeong H.S., Son Y.I., Baek J.H., Park K. ERCC1 expression as a predictive marker of squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cisplatin-based concurrent chemoradiation. Br J Cancer. 2008. Jul. 8. № 99 (1). P. 167–172.
8. Marsit C.J., Posner M.R., McClean M.D., Kelsey K.T. Hypermethylation of E-cadherin is an independent predictor of survival in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2008. Oct. 1. № 113 (7). P. 1566–1571.
9. Nordsmark M., Bentzen S.M., Rudat V. et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. // Radiotherapy and Oncology. 2005. № 77. P. 18–24.
10. Nordsmark M., Overgaard J. A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. // Radiotherapy and Oncology. 2000. № 57. P. 39–43.
11. Гранов А.М., Шутко А.Н. Парадоксы злокачественного роста и тканевой несовместимости. СПб.: Гиппократ, 2002. 224 с.
12. Владимиров Ю.А., Арчаков Р.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
13. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Н.Новгород. 2000. 23 с.
14. Лебедева В.А., Кулешов В.М., Сафронов И.Д. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у больных с раком яичников. // Медицина в Кузбассе: Актуальные проблемы онкогинекологии. 2004. № 11. С. 46–47.
15. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Бахов Б.Е. Озоновые технологии в лечении злокачественных опухолей. Н. Новгород. 2006. С. 40–43.
16. Киреев Г.В., Баленков О.Ю., Шарипов Ф.К., Джуряев М.Д. Зависимость перекисного окисления липидов при раке желудка от размеров опухоли. // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 12. С. 20–33.
17. Третьяк Н.Н., Аношина М.Ю. и соавт. Концентрация продуктов перекисного окисления фосфолипидов в плазме крови больных с множественной миеломой как прогностический критерий течения заболевания. // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 5. С. 29–31.
18. Yilmaz Y.F., Akbiyik F., Tuncel U., Unal A. Lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with laryngeal carcinoma. // Kulak Burun Bogaz Hitis Derg. 2007. № 17 (2). P. 81–84.
19. Manoharan S., Kolanjiappan K., Suresh K., Panjamurthy K. Lipid peroxidation and antioxidants status in patients with oral squamous cell carcinoma. // Indian J Med Res. 2005. Dec. № 122 (6). P. 529–534.
20. Inci E., Civelek S., Seven A., Inci F., Korkut N., Burcax G. Laryngeal cancer: in relation to oxidative stress. // Tohoku J Exp Med. 2003. May. № 200 (1). P. 17–23.
21. Taysi S., Uslu C., Akcay F., Sutbeyaz M.Y. Malondialdehyde and nitric oxide levels in the plasma of patients with advanced laryngeal cancer. // Surg Today. 2003. № 33 (9). P. 651–654.
22. Гладиллина И.А., Шабанов М.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. Тверь: Губернская медицина, 2001. 184 с.