

В. А. Горбунова¹, С. Р. Гиясбейли²

ТОКСИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ИМЕВШИХ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ДИСФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

¹НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

²Онкологический научный центр, Баку, Республика Азербайджан

В исследование включены 225 больных распространенными формами рака желудка, получавшие лечение по различным программам химиотерапии. Проведено сравнение частоты регистрации токсических проявлений, характера и их выраженности у больных в зависимости от наличия нарушений функции печени. Анализ результатов показал, что гепатоцеллюлярная дисфункция сопровождается достоверным возрастанием не только частоты токсических проявлений, но и выраженности осложнений проводимого лечения.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, нарушения функции печени.

A total of 225 patients with advanced gastric cancer receiving various chemotherapy schedules were enrolled into this study. Comparison of toxicity frequency, types and severity was made with respect to hepatic dysfunction. It is shown that hepatocellular dysfunction is associated with significantly increased frequency and severity of treatment toxicity.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, hepatic dysfunction.

Отдельными исследователями в разное время сообщалось, что у больных раком желудка (РЖ) нередко выявлялись сопутствующие хронические заболевания печени, обострение которых считалось тяжелым осложнением и отягощало состояние онкологических больных [3]. В то же время немногочисленные данные о широте распространения среди больных РЖ субклинической патологии печени, поддающейся индикации только с помощью соответствующих биохимических тестов, ограничивались лишь указанием на то, что такая патология выявляется не менее чем у половины больных РЖ [1; 8; 9]. Ранее нами были опубликованы данные, отражающие особенности токсических проявлений химиотерапии (ХТ), проведенной по двум программам у больных неоперабельными формами РЖ, с биохимическими признаками нарушения функций печени (НФП) и без них [2].

Мы провели биохимическое обследование 663 больных РЖ и у 69,5% из них выявили субклинические НФП в виде повышения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы [4; 5]. В данном сообщении мы приводим результаты обобщенной оценки токсических проявлений ХТ у всех находившихся под нашим наблюдением больных распространенными формами РЖ, независимо от использованной программы лечения.

Материалы и методы

В исследование включены результаты наблюдения за 225 больными РЖ IV клинической стадии. Пациенты находились в отделениях химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Онкологического научного центра Минздрава Республики Азербайджан. Они получали лекарственное лечение по двум идентичным программам (МЕР и PFL) в рамках единого протокола. Клинико-лабораторные данные отражали характер и выраженность токсических проявлений ХТ у больных РЖ. Данные были объединены и проанализированы. Программа МЕР — митомицин, 10 мг/м² в/в в 1-й день, этопозид, 60 мг/м² в 3, 4 и 5-й дни в/в капельно, цисплатин, 60 мг/м² в/в капельно в 1-й день на фоне гипергидратации. Интервал между курсами 3—4 нед. Пролечено 111 больных. Программа PFL — цисплатин, 20 мг/м² в/в капельно в 1—5-й дни или 40 мг в/в в 1, 3 и 5-й дни капельно; фторурацил, 300 мг/м² в/в в 1—5-й дни или в/в в 1, 3 и 5-й дни, лейковорин, 30 мг/м² в/в в виде 10-минутной инфузии. Интервал между курсами 3—4 нед. Лечение по этой программе получили 114 больных.

В исследование были включены больные, у которых на момент исследования крови не было отмечено вторичного (метастатического) поражения печени, клинических проявлений ее патологии и данных о наличии существенных изменений в ультразвукографической картине этого органа. Каждую из анализируемых групп разделили на две, примерно равные по численности, — с биохимическими

признаками НФП и без этих признаков. Биохимическими признаками НФП считали повышение в сыворотке активности АлАТ и гамма-глутамилтранспептидазы более чем на 30% от верхней границы нормы и результат тимоловой пробы более 5 ед SH [3]. Для каждого больного с повышенной активностью АлАТ был высчитан коэффициент де Ритиса — отношение активности аспартатаминотрансферазы к активности АлАТ. Величина коэффициента не превышала 1,3, поэтому был сделан вывод о печеночном происхождении гиперминотрансфераземии.

При формировании клинических подгрупп для максимально возможной стандартизации и сопоставимости и для исключения влияния на результаты посторонних факторов мы подбирали больных по возрасту, полу и локализации метастазов. Допускалось наличие в анамнезе паллиативной операции (наложение гастроэнтероанастомозов). Поскольку протоколом исследования не предусматривалась редукция доз препаратов при возникновении серьезной гематологической, печеночной и почечной токсичности, в нашем сообщении представлены данные только о тех больных, которым удалось провести полностью запланированное лечение.

Чтобы выявить характер влияния НФП на частоту и выраженность токсических проявлений ХТ, мы сравнили эти показатели у получавших одинаковое лечение пациентов, имеющих биохимические признаки НФП, и у пациентов, не имеющих этих признаков. Оценку наличия и выраженности токсических проявлений ХТ осуществляли согласно рекомендациям ВОЗ [7]. При этом гепатотоксичность ХТ, оцениваемую по повышению активности АлАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина в крови, у больных без НФП и с признаками НФП регистрировали по увеличению этих показателей минимум на 20% от их исходной величины, отмеченной у больных до начала ХТ. Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Показатели, отражающие частоту регистрации основных токсических проявлений ХТ, отмеченных у больных распространенными формами РЖ с биохимическими признаками НФП и отсутствием этих признаков, представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, статистически достоверное различие между частотой регистрации проявлений побочного токсического действия ХТ у больных, имевших признаки НФП, и у больных, не имевших этих признаков, отсутствовало только в отношении гематологической токсичности. В остальных случаях наличие у больных РЖ биохимических признаков НФП ощутимо влияло на частоту регистрации токсических проявлений ХТ, исключая лишь стоматит. Наибольшие различия были отмечены при анализе частоты гипербилирубинемии и повышения активности АлАТ в сыворотке. Этот факт мы связали с тем, что наличие НФП, по-видимому, сочеталось со снижением детоксигирующей функции печени, благодаря которой у пациентов с нормальной функцией печени побочное токсическое действие противоопухолевых химиопрепаратов, являющихся ксенобиотиками, значительно ослабляется. По всей вероятности, одним из следствий этого являлось и повышение у больных с НФП частоты гипорексии,

тошноты, рвоты и диареи. Учащение регистрации признаков нефротоксичности ХТ у больных, имевших биохимические признаки НФП, по-видимому, связано со снижением детоксигирующей функции печени, когда не полностью катаболизируемые дериваты противоопухолевых препаратов попадают в почки и повреждают эпителиоциты почечных канальцев.

Касаясь характера взаимосвязи наличия у больных признаков НФП и повышения частоты развития некоторых побочных токсических проявлений ХТ, мы полагали, что они и являлись следствием повышения токсического воздействия неметаболизированных цитостатических препаратов и их частично инактивированных продуктов. Мы не исключали, что

Таблица 1

Средняя частота токсических проявлений химиотерапии по программам МЕР и PFL у больных распространенным РЖ с признаками НФП и без них

Токсические проявления	Частота, %			Р
	всего (n=225)	с НФП (n=105)	без НФП (n=120)	
Анемия	78,7	75,2	79,2	>0,05
Лейкопения	90,2	96,2	93,3	>0,05
Тромбоцитопения	26,2	27,6	25,0	>0,05
Гипорексия	79,1	96,2	64,2	<0,01
Тошнота	15,6	26,7	5,8	<0,07
Рвота	11,1	16,2	6,7	<0,05
Диарея	9,8	16,2	4,2	<0,01
Стоматит	6,7	8,6	5,0	>0,05
Гипербилирубинемия	22,7	41,0	6,7	<0,001
Подъем активности АлАТ	30,2	57,1	6,7	<0,001
Подъем активности ЩФ	16,0	27,6	5,8	>0,01
Гиперкреатининемия	8,9	13,3	5,0	<0,01
Протеинурия	5,3	8,6	2,5	<0,05

на фоне даже субклинических проявлений НФП может произойти суммация токсического воздействия этих веществ с системным действием опухоли на те или другие системы организма [6]. С учетом вышеизложенного можно полагать, что значительная часть упомянутых проявлений токсичности у больных РЖ связана именно с наличием не выявленных до начала лечения субклинических НФП.

Соответственно обнаружение у больных в процессе их обследования даже незначительного повышения активности АлАТ должно становиться поводом для их более детального биохимического обследования. Значение такого обследования достаточно велико, особенно если принять во внимание широкое распространение НФП у больных РЖ. Результаты, несомненно, окажутся весьма полезными при выборе средств и тактики ХТ и помогут избежать развития некоторых токсических проявлений лекарственного лечения. Другой важной задачей становится разработка подходов, способных снизить частоту и выраженность токсических проявлений ХТ, проводимой больным, у которых до лечения были выявлены биохимические признаки НФП.

Результаты проведенного нами анализа данных, отражающих особенности проявления побочного токсического воздействия ХТ у больных РЖ с биохимическими признаками НФП, позволяют сделать вывод, что наличие даже остающихся субклиническими дисфункций печени сопровождается ощутимым возрастанием частоты регистрации не только печеночной недостаточности, но и ряда других побочных проявлений противоопухолевой ХТ, по-видимому, мало зависящих от применяемой программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А. Р., Ибрагимов Э. И., Абдуллаев А. А. Функциональное состояние печени у больных раком желудка и толстой кишки // Матер. 2-го съезда онкологов Закавказских государств. — Баку, 2001. — С. 14.
2. Алиев Д. А., Гиясбейли С. Р., Горбунова В. А. и др. Токсические проявления различных программ химиотерапии у больных распространенными формами рака молочной железы, легкого и желудка, имевших субклиническую гепатопатию // Азерб. журн. онкол. — 2003. — №2. — С. 28—32.
3. Амирасланов А. Т., Мистакопуло Н. Ф., Кыров Г. Г. и др. Кахексия у больных раком пищевода и желудка. — Баку: Тэбб, 1998.
4. Гиясбейли С. Р. Показатели функционального состояния печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей // Vita. — 2002. — №3—4. — С. 33—34.
5. Гиясбейли С. Р., Горбунова В. А. Предварительные данные о распространении субклинических гепатопатий у некоторых категорий онкологических больных // Азерб. журн. онкол. — 1998. — №1—2. — С. 29—31.
6. Мамедов М. К., Оруджли Р. Н., Гиясбейли С. Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм: современные представления // Азерб. журн. онкол. — 2000. — №1—2. — С. 10—17.
7. Переводчикова Н. И. Справочник по противоопухолевой химиотерапии. — М., 2000.
8. Покровский Г. А., Черномордик А. Е., Акимова Н. В. и др. Функция печени в послеоперационном периоде у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки // Анест. и реаниматол. — 1981. — №2. — С. 71—73.
9. Mikhailov M. I., Mamedov M. K., Akhmedova S. N. et al. Subclinic hepatopathy and markers of virus infection with hepatitis B and C viruses in the patients with some oncologic diseases // Eastern Med. J. — 1998. — Vol.3. — P. 5—10.

Поступила 19.09.2003