

ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



1

Л.А. Сивак, Н.М. Майданевич,
Г.О. Губарева, С.А. Лялькін,
А.В. Аскольський, М.Ю. Кліманов,
Н.В. Касап

Адреса:
Майданевич Наталія Миколаївна
Національний інститут раку
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Тел.: (044) 257-23-64
E-mail: nata_maidanovich@ukr.net

Ключові слова: рак грудної залози, хіміотерапія, ускладнення шлунково-кишкового тракту, цитостатики.

З розвитком хіміотерапії, введенням в практику ряду нових протипухлинних препаратів і покращенням результатів лікування нині особливої актуальності набула проблема якості життя онкологічних хворих, особливо — в процесі проведення хіміотерапії. Багато протипухлинних препаратів спричиняють токсичну дію на шлунково-кишковий тракт, зумовлюючи розвиток нудоти, блювання, мукозитів, діареї, закрепів. Нудота та блювання є найчастішими токсичними ускладненнями хіміотерапії, не найнебезпечнішими для життя, проте такими, що значно погіршують якість життя пацієнтів і нерідко стають причиною відмови хворих від лікування.

Рак грудної залози (РГЗ) займає перше місце в структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення у всьому світі [2]. За даними ВООЗ, у світі від злоякісних пухлин молочної залози щорічно помирає 590 тис. жінок. За даними Національного канцер-реєстру України, щорічний приріст цієї онкопатології перевищує 2%. Так, в Україні в 2010 році зареєстровано 15 996 випадків цього захворювання.

Більшість хворих на РГЗ отримують комбіноване лікування, яке включає проведення хіміотерапії (ХТ) [3]. За даними багатьох авторів, протипухлинна терапія достовірно подовжує безрецидивну і в ряді випадків загальну виживаність хворих на РГЗ [4, 5].

Використання протипухлинних препаратів часто супроводжується розвитком побічних ускладнень, серед них переважають реакції, обумовлені ураженням клітин з високим типом проліферації: кровотворних та імункомпетентних органів (в першу чергу — кісткового мозку, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, волоссяних фолікулів та ін.). Частота виникнення різних видів токсичності після проведення ХТ неоднакова: найчастіше спостерігають гастроінтестинальну (90%) і гематологічну (85–90%) токсичність [6].

Як відомо, нудота та блювання є одними з найбільш частих побічних ефектів ХТ [1].

Вивчення літературних джерел свідчить про те, що мукозити також мають значний негативний вплив на загальний стан хворого та можуть уражати будь-яку частину шлунково-кишкового тракту [7].

Як відомо, на розвиток ускладнень ХТ впливають: загальний стан хворого,

наявність супутньої патології, попереднє лікування, променева терапія, кількість курсів ХТ, механізм дії хіміопрепарату та його доза. Комбінація понад двох протипухлинних лікарських засобів обумовлює ширший спектр та вищий ступінь ускладнень, що у певних випадках вимагає зміни дози цитостатиків, призначення супутньої симптоматичної терапії.

За терміном і механізмом розвитку виділяють 3 типи нудоти і блювання, викликаних цитостатиками: гострий, відстрочений та умовно-рефлекторний. Крім того, виділяють неконтрольоване та рефрактерне блювання. При неконтрольованих нудоті та блюванні погіршується фізичний і психічний стан пацієнтів. До того ж, спостерігається зниження якості життя, виникає необхідність в додатковому обстеженні та лікуванні хворих.

Частота виникнення нудоти та блювання залежить від еметогенного потенціалу хіміотерапевтичних препаратів. На основі консенсусу Міжнародної асоціації з підтримувальної терапії в онкології (MASCC) у 2005 р. була розроблена класифікація, згідно з якою за ризиком розвитку еметогенного синдрому цитостатичні препарати поділяються на 4 групи: високоеметогенні (ризик розвитку блювання без профілактики >90%), середньоеметогенні (30–90%), низькоеметогенні (10–30%), мінімальноеметогенні (<10%).

До препаратів, які практично не викликають нудоту та блювання, відносять тільки гормональні препарати, імуномодулятори та модифікатори біологічних реакцій.

У разі призначення цитотоксичного лікування виникає діарея, менш часто закрепи і мукозити слизової оболонки по-

рожнини рота [8]. Розвиток шлунково-кишкової токсичності на тлі проведення ХТ значно погіршує загальний стан хворих і часто є перешкодою для продовження спеціального лікування, потребуючи проведення супровідної терапії. Особливо небезпечним є поєднання різних побічних ефектів з порушенням водно-електролітного і енергетичного балансу організму, всмоктування в кишечнику, внаслідок чого можлива втрата маси тіла, розвиток кахексії, зниження імунного захисту, підвищується ризик виникнення інфекційних ускладнень та резистентність до ХТ [9]. Фактори, що впливають на токсичність ХТ в даний час до кінця не вивчені. Розрахунки показали, що близько 95% індивідуальних відмінностей у ефективності та токсичності хіміопрепаратів можуть бути генетично обумовленими.

Останнім часом все більше досліджень ведеться у напрямку вивчення спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх похідні. Глутатіон-S-трансферази (GSTs) — ферменти II фази детоксикації ксенобіотиків, задіяні у метаболізмі канцерогенів, хіміопрепаратів та продуктів їх розкладу. У всьому світі інтенсивно досліджується потенційна роль генетичного поліморфізму генів *GSTs* у захисті організму від оксидативного стресу, виникненні та перебігу злоякісних новоутворень.

Відомо, що різним генотипам властива поліморфна активність. За даними різних авторів, індивідуальні відмінності у ферментативній активності *GSTP1*, опосередковані поліморфізмом гена, можуть бути асоційовані з ризиком розвитку онкологічних захворювань, їх перебігом, формуванням резистентності до ХТ та такими, що впливають на розвиток токсичності.

Визначення наявності нуль-алелей *GSTM1* та *GSTT1* у пацієнтів, що отримують ХТ, може стати допоміжним молекулярно-генетичним діагностичним критерієм у виявленні пацієнтів групи високого ризику розвитку ускладнень лікування, оцінці індивідуального ризику та проведенні профілактичних заходів, спрямованих на мінімізацію шкідливих впливів ХТ.

Проведення терапії супроводу в групі пацієнтів високого ризику токсичності ХТ дозволить попередити ускладнення протипухлинної терапії, зменшити їх прояви та проводити лікування хворих на рак грудної залози в повному обсязі та у встановлені терміни. Нині не існують стандартів лікування ускладнень ХТ.

На сьогоднішній день залишається актуальним питання прогнозування виникнення токсичних ускладнень ХТ з боку шлунково-кишкового тракту, що дасть змогу їх попередити або мінімізувати та покращити якість життя хворих.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проліковано 70 хворих на РГЗ II–IV стадії. Вік хворих коливався в межах від 31 до 66 років, середній вік становив $49,8 \pm 9,8$ року. Використовували клініко-лабораторні, інструментальні та молекулярно-генетичні (визначення генотипу *GSTP1*) методи дослідження.

Генотип гена *GSTP1* досліджували у лабораторії експериментальної онкології НІР. Генотип ДНК виділяли з периферичної крові методом адсорбції нуклеїнових кислот на «silica» мембрані за допомогою колонок «QIAamp DNA Blood Mini Kit» («QIAGEN», США), згідно з рекомендаціями фірми-виробника.

Усім хворим проведено від 2 до 6 курсів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою FАC (циклофосамід — 500 мг/м² та доксорубіцин — 50 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день, флуороурацил — 500 мг/м² внутрішньовенно в 1-й та 8-й дні циклу).

Прояви токсичності хіміотерапевтичного лікування досліджували перед кожним курсом ХТ, на 7-й та 14-й дні після кожного курсу за критеріями NCIC-CTC. Враховували суб'єктивні та об'єктивні прояви ускладнень ХТ: клінічні (скарги, фізикальні дані), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія серця, рентгенографія органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини і малого таза з контрастним підсиленням), лабораторні (дослідження гемограми з визначенням лейкоцитарної формули, ШОЕ, біохімічних показників периферичної крові, а також загальний аналіз сечі).

Математичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою стандартного статистичного пакета Statistika 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі результатів дослідження серед ускладнень ХТ, що потребували проведення симптоматичного лікування, найбільш часто спостерігали нудоту — у 65 (92,8%) та блювання — у 31 (44,3%) хворих. Нудоту I ступеня відмічено у 46 (65,7%), II — у 14 (20,1%), III — у 5 (7,1%) хворих. Блювання I ступеня — у 12 (17,1%), II — у 7 (10,1%), III — у 2 (2,8%) хворих. Досліджено, що ХТ за схемою FАC мала помірну токсичність, що не перевищувала III ступеня, проте її проведення потребувало застосування терапії супроводу. Кореляційний аналіз показав пряму залежність гастроінтестинальної токсичності від супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту ($r=0,42$, $p<0,05$), віку хворих — до 45 років ($r=0,58$, $p<0,05$), кількості проведених циклів ПХТ — більше 3 ($r=0,37$, $p<0,05$). Попередні результати дослідження генотипу *GSTP1* показали, що в групі паці-

єнтів, що мали ускладнення ХТ II та III ступеня, переважав гетерозиготний тип успадкування (Ile/Val).

Вивчення закономірностей розвитку еметичних ускладнень сприяє виділенню прогностичних факторів ризику їх розвитку. За даними різних авторів, до факторів ризику відносять: молодий вік, жіночу стать, нудоту і блювання під час вагітності, вживання алкоголю, емогенні ускладнення під час попередньої ХТ [10].

У нашому дослідженні стоматит I ступеня визначено лише у 2 (2,8%) хворих, а II — у 1 (1,4%) пацієнтки.

Деякі автори вказують на те, що мукозити частіше виникають у пацієнтів молодого віку, що, на думку вчених, пов'язано з більшою інтенсивністю відновлення базального шару клітин епітелію. Проте і загоєння у них відбувається швидше [11].

На фоні лікування закрепи спостерігали у 28 (40,1%) хворих, що потребувало проведення симптоматичної терапії. Виникнення закрепі у хворих, що отримували ПХТ, було обумовлено зниженням перистальтики кишечника, наявністю дегідратації, гіперкальціємії, нейротоксичним впливом ХТ та фізичною слабкістю хворого.

Діарею спостерігали у невеликої кількості хворих (у 2,8%). За даними авторів, найбільш частим ускладненням ПХТ є розвиток діареї, обумовленої як прямою токсичною дією хіміопрепаратів на епітелій кишечника, холінергічним впливом на слизову шлунково-кишкового тракту, так і, можливо, розвитком патогенної флори в кишечнику, особливо у випадку фебрильної нейтропенії [12].

ВИСНОВКИ

За результатами нашого дослідження, більшість випадків прояву гастроінтестинальної токсичності спостерігали після II курсу ПХТ, з тенденцією до підвищення частоти проявів після наступного курсу.

Визначено, що найбільш значущими факторами прогнозу гастроінтестинальної токсичності ХТ за схемою FАC у хворих на РГЗ є вік >45 років, супутні захворювання шлунково-кишкового тракту, поширені стадії, кількість проведених курсів ХТ, гетерозиготний тип успадкування *GSTP1* (Ile/Val).

Таким чином, визначення клінічних та лабораторно-інструментальних факторів прогнозу токсичності ХТ дозволить виділити групу пацієнтів високого ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності та розробити оптимальну терапію супроводу, що сприятиме профілактиці токсичних ускладнень та покращить якість і тривалість життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казюлин А.Н., Козлов С.В., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. (2007) Частота поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы. Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 5: 173.

2. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. (2007) Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer — pre-sent status and open issues. *Breast Cancer*, 14 (1): 81–87.

3. Клинические рекомендации (2008) Онкология/под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа: 269–314.

4. Стенина М.Б. (2005) Рак молочной железы: некоторые важные научные события и выводы последних лет. *Практ. онкол.*, 1: 26–32.

5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. — 3-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2011: 181–192.

6. Казюлин А.Н., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. (2008) Поражения желудочно-кишечного тракта как осложнение химиотерапии у онкологических больных. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. *Мат. VIII Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конф. с международным участием и Красноярской гастроэнтерологической конф.* — Красноярск: 404–412.

7. Rubenstein E.B. et al. (2004) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*; 100: Suppl 9: 2026–2046.

8. Lalla R.V., Brennan M.T., Schubert M.M. (2011) Oral complications of cancer therapy / In: J.A. Yagiela, F.J. Dowd,

B.S. Johnson et al. eds. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 6th ed. St. Louis, Mo. Mosby Elsevier.

9. Гельфонд В.М. (2009) Инфекционные осложнения у онкологических больных. *Практическая онкология*, 3: 141–146.

10. Herrstedt J., Roila F. et al. (2010) Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann. Oncol.*, 21 (5): 232–243.

11. Lalla R.V., Latortue M.C., Hong C.H. et al. (2010) A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*, 18 (8): 98–92.

12. Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. (2006) Лечение диарейного синдрома. *Фарминдекс-Практик*: 49–60.

Факторы прогноза гастроинтестинальной токсичности химиотерапии у больных раком грудной железы

Л.А. Сивак, Н.М. Майданевич, Г.А. Губарева, С.А. Лялькин, А.В. Аскольский, М.Ю. Климанов, Н.В. Касап

Национальный институт рака, Киев

Резюме. С развитием химиотерапии, введением в практику ряда новых противоопухолевых препаратов и улучшением результатов лечения наибольшую актуальность приобрела проблема качества жизни онкологических больных, особенно — в процессе проведения химиотерапии. Многие противоопухолевые препараты обладают токсическим действием на желудочно-кишечный тракт, обуславливая развитие тошноты, рвоты, мукозитов, диареи, запоров. Тошнота и рвота являются частыми токсическими осложнениями химиотерапии, не самыми опасными для жизни, однако значительно ухудшающими качество жизни пациентов и нередко становящимися причиной отказа больных от лечения.

Ключевые слова: рак грудной железы, химиотерапия, осложнения желудочно-кишечного тракта, цитостатики.

Prognostic factors of gastrointestinal chemotherapy toxicity in patients with breast cancer

L.A. Sivak, N.M. Maidanovich, G.A. Gubareva, S.A. Lyalkin, A.V. Askolskiy, M.Y. Klimanov, N.V. Kasap

National Cancer Institute, Kiev

Summary. With development of chemotherapy, introduction to practice of a number of new antineoplastic drugs and improvement of treatment results, the problem of life quality of oncological patients became topical, especially — in the course of chemotherapy. Many anticancer drugs have toxic effects on the gastrointestinal tract, causing the development of nausea, vomiting, mucositis, diarrhea, constipation. Nausea and vomiting are the most common toxic complications of chemotherapy, not the most dangerous for life, however, significantly impair patients' life quality and often are the reason for refusal of treatment.

Key words: breast cancer, chemotherapy, complications of the gastrointestinal tract, cytostatics.