

## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

*Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк, Украина*

**Реферат.** В Донецком областном противоопухолевом центре был разработан и внедрен в клиническую практику способ катетеризации собственной печеночной артерии при метастатическом поражении печени, который обеспечивает максимальную безопасность и снижает риск возникновения тромбоэмболических осложнений, развития кровотечения или образования гематомы при извлечении катетера после окончания лечения. Целью данного исследования было разработать критерии оценки гепатотоксичности при проведении внутриартериальной полихимиотерапии в бассейне печеночной артерии. Было исследовано 183 пациента с метастатическом поражении печени при колоректальном раке и раке желудка. В исследуемую группу вошло 89 пациентов, а в контрольную - 94. Гепатотоксичность оценивалась при помощи проведения лабораторных и клинических исследований. Общее состояние больных к моменту окончания лечения характеризовалось по системе ECOG – ВОЗ и шкале Карновского. В результате проведенного анализа было выявлено, что гепатотоксичность статистически значимо ниже в исследуемой группе, чем в контрольной.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак желудка, внутриартериальная химиотерапия, метастазы в печень.

По данным мировой статистики на долю двух злокачественных опухолей, рака желудка (РЖ) и рака толстой кишки (РТК) приходится 17,9% от всех опухолей, ежегодно регистрируемых на земле – 1958000 из 24600000 больных. Умирают от этих двух болезней ежегодно 1229000 человек (18,2% от всех онкологических смертей).

Европейские данные по пятилетней выживаемости были опубликованы в 2009 году. По этому показателю рак желудка занимает 34-е место, рак ободочной кишки 20-е и рак прямой кишки 21-е (Berrino F, De Angelis R, Sant M et al, 2009).

Единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости при метастатических опухолях печени, является хирургическая резекция. Однако к моменту диагностики радикальное удаление опухоли возможно не более чем у 5-15% больных с метастазами колоректального рака в печень.

Большинство пациентов подлежит паллиативному лечению. В последние годы относительно широкое распространение в лечении таких больных получили методы интервенционной радиологии. Для достижения локального контро-

ля поражения печени интервалы между циклами внутрисосудистой терапии не должны превышать 3-4 нед., однако выполнение повторных ангиографических процедур с такой частотой не всегда является технически возможным. В связи с этим активно разрабатываются методы катетеризации для проведения длительной химиоинфузии в печеночную артерию.

В Донецком областном противоопухолевом центре разработан способ, заключающийся в том, что катетер в собственную печеночную артерию проводят через желудочно-сальниковую артерию, предварительно отсепаровав артерию путем лигирования пристеночных ветвей в каудальном направлении до уровня второй пристеночной ветви правой желудочно-сальниковой артерии, после катетеризации собственной печеночной артерии выводят культю артерии с катетером через сформированный тоннель в круглой связке печени в контрапертурный прокол в правом подреберье и оставляют в таком состоянии на весь срок лечения.

Таким образом, данный способ позволяет добиться обеспечения максимальной безопасности и снижения риска развития кровотечения или образования гематомы при извлечении катетера

после окончания лечения, отсутствия тромбоэмболических осложнений.

Для оценки гепатотоксичности цитостатической терапии при метастазах в печень, в основном, используется только клинический метод. Хотя при массивном поражении и это не всегда удается, вследствие трудностей дифференцировки общетоксических реакций и гепатотоксичности.

Тем не менее, на сегодняшний день нет разработанной системы оценки гепатологической токсичности внутриартериальной полихимиотерапии больных колоректальным раком и раком желудка с метастазами в печень. Все вышперечисленное требует разработки оптимальной оценки токсичности внутриартериальной химиотерапии при метастатическом поражении печени.

**Цель исследования** состоит в разработке и усовершенствованию критериев оценки гепатотоксичности внутриартериальной полихимиотерапии в лечении метастатического поражения печени при колоректальном раке и раке желудка

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 183 пациента с метастатическим поражением печени при колоректальном раке и раке желудка, паллиативное лечение которых было проведено в условиях Донецкого областного противоопухолевого центра. В зависимости от режима применения паллиативной химиотерапии все больные, включенные в протокол настоящего исследования, были распределены на две группы.

В исследуемую группу включены 89 больных, паллиативное лечение которых включало проведение селективной внутриартериальной полихимиотерапии в бассейне общей печеночной артерии.

Контрольную группу составили 94 пациента сопоставимых по категориям TNM с исследуемой группой. Больные контрольной группы получали комплексное лечение в условиях ДОПЦ, включающее системную полихимиотерапию в паллиативном режиме.

Наблюдавшиеся группы и подгруппы не имели принципиальных различий по возрастному составу, общему состоянию, качеству жизни, локализации и распространенности первичного и метастатического процесса, характеру лечения первичного очага, концентрации онкомаркеров СА-19-9 и РЭА в крови и т.д.

Внутриартериальная химиотерапии проводилась по модифицированной схеме, разработанной в Донецком областном противоопухолевом центре. Наиболее часто в качестве препаратов первой линии использовались 5-фторурацил. По данным ДОПЦ, наиболее оптимальным является введение химиопрепаратов по принципу: «один день – один препарат». При этом ежедневно в режиме непрерывной длительной инфузии с использованием дозаторов лекарственных веществ ДШ - 07 или UN2/50 вводили суточную дозу препарата.

Инфузия химиопрепаратов в режиме селективного внутриартериального введения осуществлялась следующим образом: фторурацил 500 мг/м ежедневно в течение 12-14 часов с доведением суммарной дозы до стандартной курсовой.

Длительность каждого курса составляла девять суток. Интервалы между курсами селективной внутриартериальной полихимиотерапии составляли 3 недели.

В перерывах между внутриартериальным введением химиопрепаратов, в течение всего времени нахождения катетера в артерии вводили гепарин (5000 ЕД на 10 мл физиологического раствора) в дозе 0,2-0,3 мл через каждые 3 часа.

Таблица 1

*Критерии оценки гепатотоксичности*

Показатель	Степень				
	0	1	2	3	4
Щелочная фосфатаза	верхний предел нормы (ВПН)	<2,5	2,6-5,0	5, 1-20,0	>20,0
АЛТ	ВПН	<2,5	2, 6-5,0	5, 1-20,0	>20,0
АСТ	ВПН	<2,5	2, 6-5,0	5, 1-20,0	>20,0
Билирубин	ВПН	-	< 1,5	1,5-3,0	>3,0
ЛДГ	ВПН	<2,5	2, 6-5,0	5, 1-20,0	>20,0
Клиника	Нет	-	-	Прекома	Печеночная кома

В дни внутриартериального введения фторурацила за час до планируемой инфузии пациентки внутриартериально получали лейковорин в качестве протектора в дозе 100 мг на м<sup>2</sup>.

В Таблице 1 представлены критерии оценки гепатотоксичности, использованные нами в процессе исследования у рассмотренных пациентов.

Изучение нарушений свертываемости крови оценивалось по количественным показателям фибриногена, протромбинового времени и частичного протромбинового времени.

Проявления печеночной токсичности были рассмотрены по основным лабораторным константам – количественным показателям билирубина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз венозной крови.

Как известно, гепатотоксические реакции могут регистрироваться при использовании практически всех групп противоопухолевых препаратов, поскольку все лекарственные средства, оказавшиеся в крови человека, после

введения любым способом, обязательно поступают в печень и проникают в гепатоциты. По данным отдельных авторов при использовании комбинированной терапии гепатотоксичность отмечена в 15,8% случаев и может быть обусловлена повреждением паренхиматозных клеток. Из поврежденных клеток в кровь поступают в увеличенном количестве аминотрансферазы (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза. Поврежденные клетки перестают поглощать билирубин, обуславливая его увеличение в плазме крови. Более часто описанные реакции наблюдаются у пациентов, перенесших гепатит и другие заболевания печени, имеющих исходное незначительное повышение трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения свертывающей системы крови были более существенными ( $p < 0,001$ ) в группе больных с системным использованием химиопрепаратов, что, вероятно, объясняется

Таблица 2

*Сравнительная характеристика гепатотоксичности*

Показатель	Степень проявления	Исследуемая группа	Контрольная группа	Уровень значимости различия, p
Щелочная фосфатаза	0	1,3±1,3%	2,3±2,2%	0,64
	1	65,4±5,5%	56,8±7,5%	
	2	33,3±5,4%	40,9±7,4%	
АЛТ	0	1,3±1,3%	4,5±3,1%	<0,001*
	1	13,3±3,9%	50±7,5%	
	2	40,0±5,7%	45,5±7,5%	
	3	45,4±5,7%	–	
АСТ	0	2,7±1,9%	6,8±3,8%	0,05*
	1	9,3±3,4%	20,5±6,1%	
	2	69,4±5,3%	70,4±6,9%	
	3	17,3±4,4%	2,3±2,2%	
	4	1,3±1,3%	–	
Билирубин	0	1,3±1,3%	6,8±3,8%	0,03*
	1	36,0±5,5%	20,5±6,1%	
	2	56,0±5,7%	72,7±6,7%	
	3	6,7±2,9%	–	
ЛДГ	0	5,4±2,3%	3,7±1,9%	0,75
	1	15,2±3,1%	9,2±3,2%	
	2	54,7±5,7%	30,6±4,3%	
	3	1,3±1,3%	2,3±2,2%	
Клиника	Нет	17,3±4,4%	22,7±6,3%	0,63
	Отдельные симптомы, не требующие коррекции	82,7±4,4%	77,3±6,3%	

Примечание: \* отмечены показатели для которых выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ) различия между контрольной группой и группой исследования.

несколькими факторами: повреждением эндотелия, непосредственным влиянием препаратов и их производных на факторы свертывания, гепатотоксическим воздействием с нарушением образования факторов свертывания, активацией тканевого тромбoplastина и др. В группе больных, получавших внутриаартериальную терапию нарушения свертывающей системы крови в среднем соответствовали 1-2 степени, что объясняется исходной картиной гиперкоагуляции у онкологических больных, а так же введением гепарина в катетер, для профилактики тромбоза последнего.

Анализ лабораторных показателей больных выявил умеренное повышение уровня АЛТ и АСТ, причем уровень трансаминаз крови более значительно изменялся (различия статистически значимы на уровне  $p < 0,001$  и  $p = 0,05$ , соответственно) при внутриаартериальной терапии, достигая максимума на третьи-четвертые сутки, что соответствовало 2-3 степени в исследуемой группе и 2 степени в контрольной. Следует отметить, что у больных исследуемой группы наблюдалось «плато» значений АЛТ и АСТ, как правило, со вторых по десятые сутки, после чего показатели быстро возвращались к норме. Уровень билирубина повышался до значений 1-2 степени токсичности в исследуемой группе и в 2-2,5 раза от исходных показателей, преимущественно за счет непрямого, с пиком на третьи-четвертые сутки в контрольной группе, что соответствовало 2 степени. Между показателями щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы достоверных различий в группах не найдено ( $p = 0,64$  и  $p = 0,75$  соответственно).

Более высокий уровень АЛТ и АСТ у больных исследуемой группы, вероятно, свидетельствует о высокой тканевой активности лучевой терапии, в то время как повышение билирубина крови, наряду с повышением уровня трансаминаз крови свидетельствуют о более выраженном токсическом действии на клетки печени химиопрепаратов при системном введении.

При печеночных симптомах развития медикаментозной токсичности использовалась редукция доз, предложенная Veretta. При этом модификация доз потребовалась во время первого курса ПХТ: в контрольной – в 13,6%; при проведении второго курса: в 17,3%; в ходе проведения третьего и последующих курсов ПХТ у 22,7% пациентов.

На момент окончания проводимого лече-

ния при оценке объективного статуса больных обнаружено, что 90% по шкале Карновского в исследуемой группе наблюдалось у  $36,0 \pm 5,5\%$  пациентов, в контрольной – у  $9,1 \pm 2,3\%$ ; 80% отмечено у  $20,0 \pm 4,6\%$  больных исследуемой группы и у  $20,4 \pm 4,1\%$  – в контрольной; 70% выявлены у  $29,4 \pm 5,3\%$  больных исследуемой и у  $18,2 \pm 3,8\%$  – в контрольной группе; 60% определены в  $8,0 \pm 2,1\%$  наблюдениях исследуемой группы и  $36,3 \pm 3,3\%$  наблюдениях в контрольной; 50% обнаружены в  $5,3 \pm 1,6\%$  случаях в исследуемой и  $2,3 \pm 1,2\%$  – в контрольной группе; 40% – у  $1,3 \pm 1,3\%$  больного исследуемой группы и  $11,4 \pm 4,8\%$  больных контрольной группы; 30% – в  $2,3 \pm 2,2\%$  случае в контрольной группе (различие между группами статистически значимо,  $p < 0,001$ ).

Общее состояние больных к моменту окончания лечения характеризовалось по системе ECOG – ВОЗ: 1 балл в исследуемой группе наблюдался у  $56,0 \pm 5,7\%$  пациентов, в контрольной – у  $29,6 \pm 6,9\%$ ; 2 балла определены у  $37,4 \pm 5,6\%$  больных исследуемой и у  $54,5 \pm 7,5\%$  – в контрольной; 3 балла отмечены в  $6,6 \pm 2,9\%$  наблюдениях в исследуемой группе и  $13,6 \pm 5,2\%$  – в контрольной, 4 балла обнаружены в  $2,3 \pm 2,2\%$  случае в контрольной группе (различие между группами статистически значимо,  $p = 0,03$ ).

**Вывод.** Предложенный комплекс мероприятий позволяет сократить количество осложнений, связанных с гепатотоксичностью, при проведении внутриаартериальной химиотерапии и снизить токсическое влияние химиопрепаратов на организм больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малиновский Н.Н., Северцев А.Н., Брехов Е.И. и др. / Циторедуктивная хирургия злокачественных опухолей печени: интраартериальная регионарная и гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2000. - №2. - С.7-12
2. Ганцев Ш.Х. Онкология: Учебник// М.: медицинское информативное агентство, 2004. – 516 с.: ил.
3. Гаспарян С.А., Островерхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Регионарная длительная внутриаартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1979, - с. 124 – 126
4. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П. Атлас операций на печени// М.: Медицина, 1975. – 200 с.: ил.
5. Комаров Ф.И., Хазанов А.И., Калинин

А.В. и др. Болезни органов пищеварения и системы крови. Под ред. Ф.И. Комарова// М.: Медицина, 1996. – 528 с.: ил.

6. Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкология: избранные лекции// Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. – 784 с.

7. 7. Cancer Facts a Figures 2008 American Cancer Society

8. 8. Zhang Z.F., Kurtz R.C. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia medical conditions, tobacco, alcohol and socioeconomic factors; *Canc. Epid. Biomarker, Prev.* 1996; 5; 761.

9. 9. Zhang Z.F., Kurtz R.C. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia; role of diet. *Nutr. Canc.* 1997; 27: 922.

10. 10. Gammon M.D., Schoenberg J.B., Ahsan et al. Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J. Nat. Canc.* 1997; 89: 1277.

11. 11. Zaridze D., Borisova E., Maximovitch D. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case control study from Moscow Russia; *Canc. Causes Contr.* 1998; 9: 321.

*Ищенко Р.В., Сидюк А.В.*

## ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА І СИСТЕМНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ МЕТАСТАЗІВ В ПЕЧІНКА ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

*Донецький обласний протипухлинний  
центр, Донецьк, Україна*

**Реферат.** В Донецькому обласному протипухлинному центрі був розроблений та впровадженний у клінічну практику спосіб катетеризації власної печінкової артерії при метастатичному ураженні печінки, який забезпечує максимальну безпеку та знижує ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень, розвитку крововиливу чи утворення гематоми при вийманні катетеру після закінчення лікування. Метою даного дослідження було розробити критерії оцінки гепатотоксичності при проведенні внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в басейні печінкової артерії. Було досліджено 183 пацієнта з метастатичним ураженням печінки при колоректальному раку і раку шлунка. В основну групу увійшло 89 пацієнтів, а в контрольну – 94. Гепатотоксичність оцінювалась за допомогою

лабораторних та клінічних досліджень. Загальний стан хворих к моменту закінчення лікування характеризувалась за допомогою шкали Карновського та системи ECOG – ВОЗ. В результаті проведеного аналізу було виявлено, що гепатотоксичність в основній групі була статистично нижче, ніж в контрольній.

**Ключові слова:** колоректальний рак, рак шлунка, внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, метастази в печінку

## HEPATOTOXICITY OF INTRAARTERIAL AND SYSTEMIC CHEMOTHERAPY OF METASTASIS OF THE LIVER IN TUMORS OF GASTROINTESTINAL TRACT

*Donetsk regional oncology center, Donetsk,  
Ukraine*

**Summary.** In Donetsk antitumor center the method of catheterization of arteria hepatica propria in metastatic affection of the liver was developed and introduced in clinical practice. This method provides the highest safety and decreases the risk of occurrence of thrombotic complications, bleedings and appearance of haematomas after extraction of the catheter after finishing of treatment. The goal of the finding was to create the criteria of estimation of hepatotoxicity during introarterial polychemotherapy.

The investigation included 183 patients with metastatic affection of liver with colorectal and gastric cancer. The main group included 89 patients and control group – 94 patients.

Hepatotoxicity was estimated with laboratory and clinical examinations. The general state of patients by the time of finishing the treatment was characterized with ECOG system and Karnovsky scale. In a result of estimated analysis was discovered, that hepatotoxicity was statistically lower in the main group in comparison with the control group.

**Key words:** colorectal cancer, gastric cancer, intraarterial chemotherapy, metastasis in liver