УДК 618.19–006.04–085.277.3–06 Надійшла 11.11.2014

Л. А. СИВАК, Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, С. А. ЛЯЛЬКІН, А. В. АСКОЛЬСЬКИЙ, Н. В. КАСАП, М. Ю. КЛІМАНОВ (Київ)

ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА «ТРИЧІ НЕГАТИВНИЙ» МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Національний інститут раку <nata_maidanevich@ukr.net>

Вивчення літературних джерел свідчить про те, що за останні 20 років нудота та блювання залишаються двома основними побічними ефектами хіміотерапії, що значно погіршує якість життя хворих і нерідко є причиною відмови хворих від лікування. З розвитком хіміотерапії, введенням в практику ряду нових цитостатичних препаратів, покращанням результатів лікування нині особливо актуальною є проблема якості життя хворих на онкологічні захворювання, визначення прогностичних факторів ускладнення лікування, особливо в процесі проведення хіміотерапії.

Ключові слова: рак грудної залози, хіміотерапія, ускладнення з боку травного каналу, цитостатичні препарати, генотип генів GSTP1 та MTHFR.

Введення. У розвинених країнах в структурі онкологічної захворюваності серед жінок рак грудної залози (РГЗ) посідає перше місце (20–25 % усіх випадків раку) [3]. Підвищення ефективності лікування хворих на РГЗ – один з пріоритетних напрямів розвитку охорони здоров'я. При поширених стадіях РГЗ хіміотерапія (ХТ) є основним засобом допомоги хворим на онкологічні захворювання [2].

«Тричі негативний» РГЗ – пухлина, що не має рецепторів до естрогенів, прогестерону і для якої не характерна гіперекспресія HER2/neu. Ця пухлина зустрічається нечасто – у 11–22 % серед усіх клінічних випадків. Терапія «тричі негативного» РГЗ є складним клінічним завданням. З одного боку, висока проліферативна активність пухлини, характерна для цих хворих, зумовлює відносно високу чутливість до ХТ, з другого – пухлині властиві агресивний перебіг, швидка дисемінація процесу та висока смертність [4]. Нині ХТ залишається основним методом лікування хворих на «тричі негативний» метастатичний РГЗ.

Використання протипухлинних препаратів часто супроводжується розвитком побічних реакцій травного каналу [1]. Так, за даними літератури, у разі призначення цитотоксичного лікування нудота та блювання є найчастішими токсичними ускладненнями хіміотерапії, що значно погіршує якість життя хворих і нерідко є причиною їх відмови від лікування. Не так часто виникає діарея, запор та мукозит, що також негативно впливає на загальний стан хворого і є перешкодою для продовження лікування і потребує його корекції [7].

Класифікації протипухлинних препаратів враховують еметогенний потенціал хіміопрепаратів при використанні їх як монохіміотерапію, проте нині найчастіше застосовують комбіновану ХТ. Згідно з цими класифікаціями, виділяють протипухлинні препарати за ступенем еметогенності на 3–5 рівнів. Більшість класифікацій не розрізняють такі типи нудоти, як гостра, відстрочена або передчасна. Тільки деякі з них враховують такі фактори, як дози цитостатичних препаратів, режими та шляхи введення хіміопрепаратів, стать, вік і зловживання хворими алкогольними напоями в анамнезі [7].

У світі активно вивчають роль поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази та метилентетрагідрофолат-редуктази (MTHFR і GSTP1) у виникненні РГЗ, прогнозуванні перебігу захворювання та розвитку токсичності ХТ [5, 6].

Мета дослідження – визначити фактори прогнозу токсичності хіміотерапії для своєчасного застосування терапії супроводу, покращання ефективності основного лікування та якості життя хворих на «тричі негативний» метастатичний РГЗ.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати лікування 42 хворих на «тричі негативний» метастатичний РГЗ, яких було розподілено на дві групи: I – 30 хворих,

© Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, Н. В. Касап, М. Ю. Кліманов, 2016

які отримали попереднє комплексне лікування; II – 12 хворих, у яких був первинно-метастатичний пухлинний процес. Усім хворим до лікування, через 7, 14 та 21 день ХТ застосовували комплекс діагностичних, клініко-інструментальних і лабораторних досліджень (загальний та біохімічний аналіз периферичної крові, загальний аналіз сечі; фіброезофагогастродуоденоскопія – ФЕГДС, електрокардіографія – ЕКГ, рентгенографія органів грудної порожнини, УЗД органів черевної порожнини або комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнин і малого таза з контрастним підсиленням; визначення поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR).

Проводили імуногістохімічне дослідження, визначали ступінь диференціювання пухлини, рецепторний статус з оцінкою рівня експресії ER, PR,HER-2/neu згідно з класифікацією ВООЗ (Ліон, 2003).

На момент включення в дослідження у всіх хворих на «тричі негативний» РГЗ мала місце супутня патологія. Характеристику супутньої патології у досліджуваних хворих наведено в таблиці.

Питома вага супутньої патології у хворих на метастатичний «тричі негативний» рак грудної залози

Супутнє захворювання	Кількість хворих (n = 42)			
	I група (n = 30)		II група (n = 12)	
	абс. од.	%	абс. од.	%
Кардіоваскулярне	2	13,3	1	3,7
Гастроінтестинальне	4	26,7	6	22,2
Хронічний бронхіт	1	6,6	2	7,4
Хронічний цистит	0	0	1	3,7
Цукровий діабет	1	6,6	2	7,4
Інші	0	0	2	7,4

За даними таблиці, у хворих на РГЗ обох груп найчастіше виявляли супутню патологію гастроінтестинальної системи (10 осіб; 23,8 %). Слід зазначити, що всі супутні захворювання були в стані ремісії.

Загальний стан пацієнток оцінювали за шкалою ECOG, побічні ефекти ХТ – за шкалою токсичності CTC (Common Toxicity Criteria) NCI.

Проводили дослідження генотипу генів GSTP1 та MTHFR методом алель-специфічної ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу на приладі 7300/7500 Real-Time PCR Systems ("Applied Biosystems", США)

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета прикладної статистичної програми «Statisticav.6».

I групу становили 15 (35,7 %) хворих, які отримали поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою CAP (циклофосфамід – 500 мг/м^2, доксорубіцин – 50 мг/м^2, циспалтин – 500 мг/м^2 кожні 3 тиж, 4–6 циклів). До II групи увійшло 27 (64,3 %) хворих, яким застосували ПХТ за схемою ТС (паклітаксел – 175 мг/м^2, цисплатин – 75 мг/м^2 кожні 3 тиж, 4–6 циклів).

Вік досліджуваних хворих коливався в межах від 24 до 61 року, середній вік – (42,5 ± 7,5) року.

Результати та їх обговорення. При аналізі результатів лікування 42 хворих на «тричі негативний» метастатичний РГЗ серед ускладнень хіміотерапії найчастіше спостерігали еметичний синдром – у 41 (99,9 %), стоматит – у 6 (14,8 %), діарею – у 5 (11,9 %), загострення хронічного гастродуоденіту – у 14 (33,3 %).

У 14 (99,9 %) хворих, які отримували ПХТ за схемою CAP, зареєстровано прояви нудоти: I ступеня – у 9 (60 %), II ступеня – у 4 (26,6 %), III ступеня – у 2 (13,3 %) хворих. Прояви блювання було зареєстровано у 12 (86,5 %) хворих: I ступеня – у 7 (46,6 %), II ступеня – у 4 (33,3%), III ступеня – у 1 (6,6 %).

Серед хворих, які отримували ПХТ за схемою ТС, прояви нудоти спостерігали у 26 (98,9 %): I ступеня – у 18 (66,6 %), II ступеня – у 6 (22,2 %), III ступеня – у 3 (11,1 %). Прояви блювання зареєстровано у 22 (85,1 %): I ступеня – у 12 (44,4 %), II ступеня – у 9 (33,3%), III ступеня – у 2 (7,4 %).

За даними дослідження відмічено, що кількість хворих з проявами нудоти та блювання в обох групах була майже однаковою – відповідно 99,9 та 86,5 % в I групі і 98,9 та 85,1 % в II.

Нами встановлено, що висока частота нудоти та блювання була пов'язана з наявністю у хворих супутньої патології травного каналу. Частота реєстрації проявів токсичності I та II ступеня збільшувалась після 2-, 4- та 6-го курсів ПХТ (r = 0,42; P < 0,05), що може бути зумовлено кумулятивним ефектом ХТ та підвищенням частоти передчасної нудоти і блювання.

Діарея I ступеня під час проведення ПХТ за схемою САР зареєстрована у 3 (26,6 %) хворих I групи та у 2 (7,4 %) II групи. В основному у хворих спостерігали легкий ступінь стоматиту, в більшості випадків після 4-го та 6-го курсів ПХТ: у 4 (14,8 %) хворих I групи та у 2 (13,3 %) хворих II. Нами не було відмічено кореляційного взаємозв'язку між показниками лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів та ступенем тяжкості стоматиту.

У 5 (33,3 %) хворих I групи та у 12 (44,4 %) хворих II групи відмічали ознаки ураження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки. Частота виникнення запальних змін була вищою у групі хворих, у яких в анамнезі були хронічні захворювання травного каналу, що зумовлює необхідність проведення профілактики на фоні ХТ.

Отримані результати показали, що близько 95 % індивідуальних відмінностей в ефективності та токсичності ХП можуть бути генетично зумовлені. Відомо, що однією з груп генів, що асоціюється з розвитком різних захворювань, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків.

Нами проаналізовано розподіл частот поліморфних варіантів генів GSTP1 та MTHFR у хворих на РГЗ. Додатково вивчено розподіл частот поліморфних варіантів гена *GSTP1* у групі практично здорових (89 осіб). За результатами дослідження: гомозиготний генотип *GSTP1* за диким типом алеля – Ile/Ile – виявлено у 22 (52,3 %) хворих, за мутантним типом алеля – Val/Val – у 5 (11,9 %); гетерозиготний генотип *GSTP1* – Ile/Val – у 15 (35,7 %) хворих. Розподіл генотипів гена *GSTP1* у групі хворих на РГЗ відповідав закону генетичної рівноваги Харді – Вайнберга (χ^2 = 0,75; P = 0,39). Частота мутантного типу алеля G гена становила 0,338.

У хворих на РГЗ також не виявлено асоціацій поліморфних варіантів гена *GSTP1* з демографічними та клінічними характеристиками пацієнтів (вік, стадія захворювання, ER-, PR- та HER-2-статус).

Розподіл генотипів гена *MTHFR* такий: C/C – у 20 (47,6 %) хворих, C/T – у 17 (40,4 %), T/T – у 5 (11,9 %), що відповідало закону генетичної рівноваги Харді – Вайнберга (χ^2 = 0,21; P = 0,65). Частота мутантного типу алеля гена T становила 0,368.

Для визначення індивідуальної (генетично зумовленої, вродженої) чутливості пацієнтів до ХТ та порівняння отриманих цитогенетичних даних з клініколабораторними токсичними проявами ХТ дослідили поліморфізм генів *GSTP1* та *MTHFR* як потенційних індивідуальних генетичних факторів ризику розвитку токсичності ХТ. Зіставлення генетичних даних з параметрами токсичності ХТ дозволило виявити асоціацію поліморфізму генів *GSTP1* A313G та *MTHFR* C677T з токсичністю ПХТ у хворих на РГЗ.

Так, у хворих на РГЗ – носіїв мутантного типу алеля гена *GSTP1* (алель G) був значно вищий ризик розвитку ускладнень ХТ з боку травного каналу (ДІ = 1,22–7,99; P = 0,02) порівняно з пацієнтками – носіями тільки диких типів алеля гена (алель A). Серед пацієнтів з генотипом G/G у 75 % виявлено гастроінтестинальні ускладнення ХТ, тоді як серед хворих з генотипом A/G – у 50 %, з генотипом A/A – тільки у 26,7 %. Ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності був значно вищим при гомозиготному успадкуванні мутантного типу алеля гена *GSTP1* (генотип G/G). Так, у хворих з гомозиготним типом – носіїв алеля G гена *GSTP1* ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності майже в 5 разів вищий (ДІ = 0,82–27,5; P = 0,02), ніж в осіб з гомозиготним диким генотипом гена *GSTP1* (генотип A/A).

Частота розвитку гастроінтестинальної токсичності також була дещо вищою у хворих – носіїв мутантного типу алеля гена *MTHFR* (алель Т). Так, у 83,3 % хворих з генотипом Т/Т спостерігали ускладнення ХТ з боку травного каналу різного ступеня тяжкості, тоді як серед осіб з генотипом С/Т – у 68,4 %, з генотипом С/С – у 57,1 %.

Нами встановлено, що висока частота нудоти та блювання була пов'язана у хворих із супутньої патологією травного каналу. Частота реєстрації проявів токсичності I та II ступеня збільшувалась після 2-го, 4-го та 6-го курсів ПХТ (r = 0,42; P < 0,05), що може бути зумовлено кумулятивним ефектом ХТ та збільшенням частоти передчасної нудоти та блювання.

Висновки. 1. В результаті проведення комплексу клініко-лабораторних, інструментальних досліджень та аналізу молекулярно-генетичних показників у процесі хіміотерапевтичного лікування за схемами САР та ТС (4–6 курсів) у хворих на метастатичний «тричі негативний» РГЗ встановлено, що найчастішим ускладненням була гастроінтестинальна токсичність, частота якої в обох групах достовірно не різнилась (93 % – в групі САР та 87,6 % – в групі ТС; P > 0,05). 2. Виявлено, що токсичність ХТ у хворих на РГЗ є генетично детермінована. Ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності ХТ значно вищий у хворих з генотипом G/G гена GSTP1 (OR = 10,0; P < 0,04). Частота розвитку гастроінтестинальної токсичності також була дещо вищою у хворих – носіїв мутантного типу алеля гена *MTHFR* (алель Т). Так, у 83,3% хворих з генотипом Т/Т спостерігали ускладнення ХТ з боку травного каналу різного ступеня тяжкості. 3. Встановлено, що висока частота гастроінтестинальної токсичності пов'язана з наявністю у хворих супутньої патології травного каналу (r = 0,42; P < 0,05), обсягом попереднього лікування (≥ 3 курсів ХТ) (r = 0,37; P < 0,05).

Список літератури

1. *Казюлин А. Н., Королёва И. А., Кучерявый Ю. А.* Поражения желудочно-кишечного тракта как осложнение химиотерапии у онкологических больных // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: материалы VIII Восточ.-Сиб. гастроэнтерол. и Краснояр. конф. с междунар. участием. – Красноярск, 2008. – С. 404–412.
2. *Клинические* рекомендации. Онкология / Под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 269–314.
3. *Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О.* та ін. Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцерреєстру України. – 2014. – № 15. – С. 44–45.
4. *Dent R.. Trudeau M., Pritchard K.* Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 4429–4434.
5. *Fernandez-Peralta A. M., Daimiel L., Nejda N.* et al. Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy // Int. J. Colorectal. Dis. – 2010. – Vol. 25, N 2. – P. 141–151.
6. *Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R.* Glutathionetransferases // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.
7. *Herrstedt J., Roila F.* 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. – 2010. – Vol. 21, N 5. – P. 232–243.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ «ТРИЖДЫ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ» МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькин, А. В. Аскольский, Н. В. Касап, М. Ю. Климанов (Киев)

Изучение источников литературы свидетельствует о том, что за последние 20 лет тошнота и рвота остаются двумя основными побочными эффектами химиотерапии, которые значитель-

но ухудшают качество жизни больных и нередко являются причиной их отказа от лечения. С развитием химиотерапии, введением в практику ряда новых цитостатических препаратов, улучшением результатов лечения особо актуальной стала проблема улучшения качества жизни больных онкологическими заболеваниями, определения прогностических факторов осложнения лечения, особенно в процессе проведения химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, осложнения со стороны пищеварительного канала, цитостатические средства, генотип генов GSTP1 та MTHFR.

GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY
IN PATIENTS "THRICE NEGATIVE" METASTATIC BREAST CANCER

L. A. Sivak, N. M. Maidanevych, S. A. Lyalkin, A. V. Askolskyy,
N. V. Kasap, M. Y. Klimanov (Kiev, Ukraine)

The National Cancer Institute

The study of the literature indicates that over the past 20 years, nausea and vomiting continue to be the two main side effects of chemotherapy, which significantly impair quality of life and, often, are the cause of failure of patients to treatment. With the development of chemotherapy, putting into practice a number of new cytotoxic drugs, improved treatment outcomes, now acquired special urgency the problem of the quality of life of cancer patients, identification of prognostic factors complications of treatment – especially during chemotherapy.

Key words: breast cancer, chemotherapy, complications of the gastrointestinal tract, cytostatics, genes GSTP1 genotype and MTHFR.

УДК 616.145.1/.11–07–085:616.831–005.4–036.12 Поступила 10.06.2015

В. В. ГОНГАЛЬСКИЙ, А. В. БАСОВ, А. В. ГОЛОЛОБОВ (Киев)

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ВЕНОЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ АПЛАЗИИ И ГИПОПЛАЗИИ СИГМОВИДНОГО И ПОПЕРЕЧНОГО СИНУСОВ ТВЁРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

Украинский институт неврологии и мышечно-скелетной медицины,
центр «Меддиагностика» <gongal@ukr.net>

Изучен спектр возможных сопутствующих клинических проявлений у 48 лиц с МР-признаками односторонней аплазии или выраженной гипоплазии поперечных и сигмовидных синусов твёрдой мозговой оболочки головного мозга. Эта врождённая аномалия была использована в качестве клинической модели внутричерепной венозной гипертензии. Учтены неврологический статус, сопутствующие клинические признаки, лабораторные показатели (в том числе исключение тромбоза). Отслежена динамика УЗИ-показателей мозгового кровотока в различных сосудистых бассейнах головного мозга (включая показатели венозной фазы кровотока в соответствующих венозных бассейнах) до и после нехирургической коррекции внутричерепного венозного давления. При односторонней недостаточности кровотока в синусах мозга отмечалась нестабильность артериального давления (75,5 %); дисфункция вестибулярного аппарата (68,9 %); цефалгия, в том числе односторонняя (64,4 %); боль в затылочной области (62,2 %), заложенность или шум в ушах в сочетании с вестибулопатией (33,3 %); боль в области глазницы (28,8 %); ощущение комка в горле (28,8%); изменение чувствительности в зонах Зельдера (20 %); признаки минимальной односторонней пирамидной недостаточности (17,8 %); ваготония (6,7 %). Большинство перечисленных клинических признаков отмечались одновременно и имели устойчивую тенденцию к регрессу после интенсификации кровотока в глубоких венозных бассейнах мозга. Такое перераспределение венозного оттока с его «основного» (с признаками недостаточности) пути в бассейн глубоких вен мозга является важным фактором компенсации мозгового кровотока.

© В. В. Гонгальский, А. В. Басов, А. В. Гололобов, 2016