

УДК 616.361. – 006. – 085+615.382

А.В. Чернобай, О.О. Литвиненко*

МОЖЛИВОСТІ ЗСТОСУВАННЯ ГЕМЦИТАБІНУ ДЛЯ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ
ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

*Інститут онкології АМН України (м. Київ)

Вступ. Новий антиметаболіт - гемцитабін (гемзар) є аналогом дезоксицитизина. Фізіологічний нуклеозид дезоксицитидин утримується в ДНК і РНК усіх живих клітин. Від фізіологічного нуклеозиду дезоксицитидина гемзар відрізняється лише наявністю двох атомів фтору в 2-ій позиції рибозної частини молекули. Власне, ці два атоми фтору як близнюки — зодіакальні Gemіnі — і послужили основою назви препарату. Перший і донедавна єдиний антиметаболіт дезоксицитидина цитарабін активний, головним чином, при лейкозах. Від цитарабіна гемцитабін відрізняється тим, що містить у своєму складі рибозу замість пентози [1]. Гемцитабін повільніше, ніж цитарабін, виводиться з плазми, в основному в результаті метаболізму з утворенням 2'-деокси-2',2'-дифторуридину (dFdU). Менш 10% уведеної внутрішньовенно дози виявляється в сечі у формі незміненого гемцитабіна. Гемцитабін і (dFdU) є єдиними сполученнями, що виявляються в плазмі і складають 99% лікарського матеріалу, що виявляється в сечі. Зв'язування гемцитабіна з білками плазми незначне. Системний кліренс коливається приблизно від 30 л/год/м² до 90 л/год/м². При дотриманні рекомендованого часу короткої інфузії період напіввиведення коливається від 32 до 94 хв, у залежності від віку і статі. При інфузії протягом від 1 до 4 год. час напіввиведення збільшується від 245 до 638 хв. Через 1 тиждень 92-98% уведеної дози віддаляється із сечею, головним чином у виді метаболіту гемцитабіна — дифтордезоксиуридину [1, 2, 3, 4]. Що стосується внутрішньоклітинної фармакокінетики гемцитабіна, то і вона,

подібно механізові дії, відрізняється від такої цитарабіна. Після інкубації клітин з відповідними концентраціями гемцитабіну й ара-ц (цитарабіна) їхнє нагромадження усередині клітини відбувається по-різному — ара-ц накопичується дуже повільно і його концентрації не досягають істотних величин, тоді як для гемцитабіну процес протікає швидко і максимальна концентрація виявляється приблизно в 25 разів більш вищою, чим така ара-ц. Елімінація препаратів характеризується діаметрально протилежними закономірностями — ара-ц елімінується достатньо швидко (2-6 год), тоді як гемцитабін – 10 год. Другий найважливіший феномен у механізмі дії гемцитабіна, полягає в тому, що він не тільки інгібує власне ДНК-полімерази, але і запускає цілий каскад субстратно-ферментних взаємодій. Найважливішим елементом цього феномена є пряме інгібування під впливом гемцитабіна дифосфату ключового ферменту нуклеозидного синтезу – рибонуклеотиддифосфатредуктази. Внаслідок цього знижується утворення фізіологічного метаболіту цитидина – дезоксицитидиндифосфата. Крім того, гемцитабін-трифосфат може блокувати дезактивування власного попередника (монофосфату). Цей феномен цитотоксичної активності на різних етапах метаболізму гемцитабіна одержав назву механізму само потенціювання [1,2,3]. Шляхи активації й інактивації гемцитабіна і цитозара схожі — в обох випадках відбувається відповідно трьох етапне фосфорилювання (активація) і дезамінування (дезактивація). Гемцитабін, однак, фосфорилюється дезоксицитидинкіназою швидше.

Основні метаболіти — гемцитабін трифосфат і цитарабін трифосфат — інкорпуються замість фізіологічного цитидин трифосфата в ДНК, викликають зміну її конформаційної структури і тим самим блокують пролонгацію ланцюга і порушують її реплікацію, запускаючи, в остаточному підсумку, механізм програмованої клітинної смерті — апоптоз. Мається й істотне розходження в механізмах дії. Цитарабіна трифосфат, інкорпуючи в споруджувану спіраль ДНК, блокує синтез негайно і стає останнім нуклеозидом у ланцюжку. Навпроти, гемцитабіна трифосфат після включення в ланцюжок дозволяє їй подовжитися ще на одну ланку, ще один нуклеозид, і стає, таким чином, передостанньою ланкою ДНК. Цей феномен одержав назву «замаскованої термінації ланцюга». Значення феномена полягає в тім, що ДНК-полімераза (одна з репараз, що забезпечують видалення зі споруджуваного ланцюга нуклеозидів, включених помилково, наприклад, помилкових субстратів, і, зокрема, цитарабіну) може розпізнати і виправити помилку тільки якщо «неправильний» нуклеозид — останній у ланцюзі. Гемцитабін, будучи в ланцюзі передостаннім, захищений від екзонуклеазної дії репарази і, отже, від одного з механізмів клітинної резистентності [1,2,3]. Таким чином, основні відмінності в механізмі дії гемцитабіна від цитозару пов'язані з властивим першому - феноменові замаскованого закінчення спіралей ДНК і самопотенціюванню цитотоксичного ефекту різними метаболітами. Гемцитабін володіє фазовоспецифічністю, викликаючи загибель клітин у фазі синтезу ДНК (S фаза). При деяких обставинах гемцитабін перешкоджає розмноженню клітин за рахунок блокування G1/S фази. Цим пояснюється невластива цито-

зару активність гемцитабіна при солідних пухлинах [4,5,7,8]. Зараз вже частково визначені його цитостатичні можливості при таких пухлинах, як недрібноклітинний рак легені, рак яєчників, рак молочної залози, рак сечового міхура, рак підшлункової залози (для даної локалізації єдиний активний цитостатик), а також ведуться розробки та випробування активності при солідних пухлинах інших локалізацій [6,7,8].

Метою дослідження стало визначення можливості використання препарату гемцитабіну для ендолімфатичних інфузій, та ефективності цього препарату при такому шляху введення.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження включено 11 хворих, що знаходились на лікуванні в Інституті онкології АМН України та Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері у 2003-2005 рр. За локалізацією новоутворень були відібрані хворі з відносно нечутливими до хіміотерапії пухлинами: рак шийки матки (РШМ), рак сечового міхура (РСМ), рак шлунку (РШ) та хворі з метастатичним враженням заочеревинних лімфовузлів (після раніше отриманого радикального лікування пухлин вище описаних новоутворень). Вік хворих коливався від 19 до 58 років. Всі пацієнти обстежені клінічно із застосуванням лабораторних, ендоскопічних, рентгенологічних та комп'ютерних методик, в результаті яких була виявлена поширеність хвороби. Таким чином, досліджувані пацієнти мали місцево поширені та метастатичні солідні злоякісні новоутворення з метастазами в інші органи та віддалені лімфовузли (T_{3-4} , N_1 , M_1). Діагноз у всіх випадках був підтверджений морфологічно. Кількість хворих за локалізаціями представлені в таблиці.

Таблиця

Локалізація пухлин у хворих, що отримали ендолімфатичні інфузії

Локалізація пухлин	Рак шийки матки	Рак сечового міхура	Рак шлунку	Метастази в заочеревинні лімфовузли
Кількість пацієнтів	3	2	3	3

Курс ендолімфатичної поліхіміотерапії (ЕПХТ) виконували за загальними методиками, які використовуються в клініці. Катетеризацію лімфосудини виконували на стегні. Ендолімфатичні інфузії виконувались за допомогою електронно-механічного інфузомата "Braun", швидкість уведення препаратів складала 5-7 мл за 1 годину. В залежності від локалізацій пухлинних осередків ЕПХТ проводилась за різними схемами. Так, при РСМ використовувалась схема СВГ: циклофосфан, блеоміцин, гемцитабін. Сумарні дози препаратів складала: блеоміцину 45-60мг, циклофосфану 2-2,4г, гемцитабіну 400-800мг. При РСМ використовувалась схема MVCPG: метотрексат, вінкристин, цисплатин, циклофосфан, гемцитабін. Сумарні дози препаратів складала: метотрексату 50-75мг, циклофосфану 2г, вінкристину 1мг, цисплатину 30мг, гемцитабіну 400-800мг. У хворих на поширений РС та метастазами в заочеревинні лімфовузли схема полі хіміотерапії була наступною: MPG -метотрексат, цисплатин, гемцитабін. Сумарні дози препаратів складала: метотрексату 100мг, циклофосфану 2г, цисплатину 30мг, гемцитабіну 400-800мг. Періодичність уведення препаратів була 24-48 годин. Загальна тривалість курсу ендолімфатичної хіміотерапії складала 7-8 днів. Всього було проведено по 2-3 курси ендолімфатичної цитостатичної терапії.

Результати досліджень та їх обговорення. Порівнюючи внутрішньовенну (в/в) та ендолімфатичну хіміотерапію слід зазначити, що при своїй однакової спрямованості на придушення пухлинного росту ці дві методики мають і істотну різницю, яка обумовлюється зокрема тим, що при потрапленні цитостатика у лімфатичну систему його вплив на пухлинний осередок відбувається декількома шляхами: безпосереднім контактом з клітинами пухлини, що циркулюють у лімфі, безпосереднім контактом з метастатично враженими лімфовузлами, з лімфоцитами, в які потрапив хіміопрепарат, а також через кров, в яку на кінцевому шляху потрапляє цитостатик. В наших випадках доза

гемцитабіну, що вводилась ендолімфатично, 400-800мг була у 1,5 - 2 рази меншою від стандартних доз для в/в ведення (1000-1200мг). В той же час для цього цитостатика істотне значення має не тільки доза, а й тривалість інфузії. За даними [5] для дози 300мг/м² максимальна тривалість інфузії, що переноситься складає 6 годин, а для дози 875 мг/м² збільшення тривалості інфузії більше 60 хв ставало неможливим, так як почали з'являтися токсичні явища, що примушували подовжувати інтервали між курсами. Під час ЕПХТ тривалість уведення гемцитабіну складала від 3 до 4 год., а загальне перебування препарату в лімфатичній системі за даними [1] досягає 12 годин. Ознак підвищеної токсичності у пацієнтів при цьому виявлено не було. Загальний стан хворих контролювався загальноприйнятим об'ємом досліджень (загально клінічні та біохімічні дослідження крові). За класифікацією ВООЗ інтоксикація не перевищувала 0 – I ступінь. Тобто, лейкопенія і тромбоцитопенія практично були відсутні. Вже після першого курсу ЕПХТ з використанням гемцитабіну відмічено загальне покращення стану пацієнтів, як за рахунок зменшення первинної пухлини, метастатичних осередків, так і за рахунок зменшення загальної пухлинної інтоксикації. Комбінація гемцитабіна, навіть в середніх дозах (400-800мг) з метотрексатом та низькими дозами цисплатину (30мг) під час ЕПХТ дозволили отримати обнадійливі результати. Використання 2 – 3 курсів такої цитостатичної терапії дозволило отримати стабілізацію пухлинного процесу у всіх пацієнтів до 6 міс, а у хворих на поширений РСМ більше 10 міс. Тривалість життя у досліджуваної групи була наступною: у хворих на поширений та метастатичний рак шлунку - 12±3 міс, у пацієнтів з поширеним раком сечового міхура - 20±5 міс, хворих на поширений і метастатичний рак шийки матки - 9±4 міс, при метастатичному враженні заочеревинних лімфовузлів - 11±4 міс. Найкращі результати отримані у пацієнтів з РСМ. Це пояснюється, насамперед, більшою чутливістю пухлин сечового міхура до цитостатичної терапії.

Висновки. Авторами вперше застосовано новий антиметаболіт - гемцитабін для ендолімфатичної хіміотерапії поширених солідних новоутворень. Ендолімфатичне використання гемцитабіну як складової частини під час поліхіміотерапії в значно менших (1,5 - 2 рази) дозах, ніж при внутрішньовенних інфузіях, дає достатній терапевтичний ефект і може бути рекомендовано

як варіант первинної (початкової) хіміотерапії у хворих з поширеними солідними пухлинами різних локалізацій.

Перспективами подальших досліджень стане вивчення застосування гемцитабіну в ендолімфатичній терапії таких новоутворень, як рак прямої кишки, рак ободової кишки, рак яєчників в режимі монотерапії; та як складової частини поліхіміотерапії.

Список літератури

1. Гарин А.М., Базин И.С. Гемцитабін – новий перспективний препарат из группы метаболитов. // Материали міжнародного наукового форуму «Онкологія на рубежі ХХІ века. Возможности и перспективы». - М., 1999. - С.34 -36. – 2. Гарин А.М., Базин И.С. Рак піджелудочної залози (значення проблеми, можливості лікування). – М.: Медицина, 1999. -104с. – 3. Гарин А.М. Новые антиметаболиты //Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей /Под ред. В.А.Горбуновой. - М.: Медицина, 1998. – С.41-46. – 4. Гершанович М.Л., Філов В.А., Акімов М.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. – СОТИС.: Санкт-Петербург, 1999. – 143с. – 5. Мамедов Ф.Ф. Токсичность паклитаксела, доцетаксела, гемцитабина и томудекса в режиме монотерапии и в двух компонентных комбинациях на их основе: Автореф. Дис... д-ра мед. наук. – М., 2001. - 34с. – 6. Duenas-Gonzales A. Weekly cisplatin/low-dose gemcitabine combination for advanced and recurrent cervical carcinoma. // J Clin Oncol. – 2001. - №2. – P.201-203. – 7. Moore MJ, Tannock IF. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. // J Clin Oncol. - 1997. - №15. – P.3441 – 3445. – 8. Plunkett W., Huag P., Xu Y. Gemcitabine metabolism, mechanism of action, and self – potentiation. // Sem. Oncol. - 1995. - №11. – P.3-11.

УДК 616.361. – 006. – 085+615.382

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕМЦИТАБИНА ДЛЯ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Чернобай А.В., Литвиненко А.А.

Резюме. Впервые проведены курсы эндолімфатической полихіміотерапии с использованием гемцитабина у больных с распространённым раком шейки матки, желудка и метастатическим поражением забрюшинных лимфоузлов. При удовлетворительной эффективности общих и местных осложнений выявлено не было.

Ключевые слова: гемцитабін, ендолімфатическая химиотерапия.

UDC 616.361. – 006. – 085+615.382

USE OF GEMCITABINE FOR ENDOLYMPHATIC POLYCHEMOTHERAPY MALIGNANT TUMOURS

Chernobay A.V., Litvinenko A.A.

Summary. The endolymphatic therapy courses were for the first time, using gemcitabine (gemzar) in patients with advanced cervical cancer, gastric cancer, and metastases lesions of retroperitoneal lymphonodes. While treatment efficiency proved to be satisfactory, there were no adverse events.

Key words: gemcitabine, endolymphatic chemotherapy.

Стаття надійшла 23.06.2005 р.