

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА АК И 5-ФТОРУРАЦИЛА ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЖЕЛУДКА

**А.И. Шмак, В.Н. Суколинский**

*ГУ "НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова",  
г. Минск, Беларусь*

Изучалась пролиферативная активность аденокарциномы желудка у больных раком желудка при применении антиоксидантного комплекса АК и 5-фторурацила. Антиоксидантный комплекс АК у больных раком желудка достоверно снижает включение <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК злокачественных клеток с  $41,76 \pm 6,24$  до  $21,22 \pm 5,13\%$ . У 41,67% больных было отмечено снижение включения метки <sup>3</sup>H-тимидина более чем в 3 раза. При применении 5-фторурацила снижение включения <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК аденокарциномы желудка зарегистрировано только у 40% больных. Применение в качестве адъювантного противоопухолевого воздействия препарата АК у операбельных больных раком желудка позволило достоверно повысить 5-летнюю выживаемость на 13,93%.

COMPARATIVE ESTIMATE OF ANTITUMORAL EFFICIENCY ANTIOXIDANT COMPLEX AK AND 5-FLUOROURACIL IN AN ADENOCARCINOMA OF A STOMACH

*A.I. Shmak, V.N. Sucolinski State Institution N.N. Alexandrov  
Research Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus*

The proliferative activity of an adenocarcinoma of a stomach was studied at application antioxidant complex AK and 5-fluorouracil. Antioxidant complex AK authentically slashes inclusion of a <sup>3</sup>H-thymidine in DNA of malignant cells with  $41,76 \pm 6,24$  up to  $21,22 \pm 5,13\%$ . For 41,67% patients with gastric cancer lowering inclusion of a label of a <sup>3</sup>H-thymidine more than in 3 times was marked. At application 5-fluorouracil lowering of inclusion of a <sup>3</sup>H-thymidine in DNA of an adenocarcinoma of a stomach is placed only for 40% patients. Application of treatment of patients with gastric cancer using adjuvant therapy by the complex AK to increase 5-year survival from 31,86% to 45,79% compared with surgical treatment.

Высокая заболеваемость и смертность среди больных раком желудка, а также низкая эффективность хирургического метода лечения обуславливают актуальность данной проблемы. Выбор оптимального метода лечения больных с указанной патологией до настоящего времени остается одной из наиболее сложных и дискуссионных проблем у представителей различных школ и направлений [14, 15].

Одним из путей выхода из сложившейся ситуации многие отечественные и зарубежные хирурги считают увеличение объема операции. Однако совершенствование хирургической техники при данной патологии приближается к пределу своих возможностей, так как у больных раком желудка к моменту выполнения хирурги-

ческого вмешательства высока вероятность наличия гематогенных микрометастазов. Доказательством служит обнаружение у 30—51% радикально оперированных больных злокачественных клеток в пунктате костного мозга [17, 18]. Вышеизложенное является обоснованием для проведения адъювантных методов лечения, в качестве которых наиболее часто используют различные режимы лучевой терапии и химиотерапевтического воздействия. Суммируя результаты их использования, можно сделать вывод, что достигнутый при целом ряде схем лечения объективный эффект не оказывает достоверного влияния на отдаленные результаты [2, 12, 16, 19].

Причиной неудовлетворительных результатов лечения являются:

Локальное воздействие на опухоль лечебных факторов (операция, лучевая терапия, а так

же их комбинация), не оказывающих противоопухолевого действия на диссеминированные злокачественные клетки.

Резистентность аденокарциномы к терапевтическим методам воздействия.

Снижение противоопухолевой резистентности организма больного в результате лечения (операция, лучевая и химиотерапия).

В реальных условиях с учетом анализа научной литературы и результатов экспериментальных и клинических исследований, проведенных в ГУ "НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова", проблему повышения эффективности лечения больных раком желудка необходимо решать путем разработки и внедрения в клиническую онкологию модификаторов биологических реакций. Одним из таких препаратов является антиоксидантный комплекс АК, обладающий выраженным избирательным антиоксидантным действием в нормальных тканях организма, прооксидантным — в клетках злокачественной опухоли. Исследования в этом направлении являются базовыми для разработки патогенетических методов лечения в качестве нео- и/или адьювантных компонентов к основным лечебным воздействиям [1, 3, 4, 5, 9, И].

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость предвидеть реакцию злокачественной опухоли на тот или иной вид лечения. Клиническая онкология располагает целым арсеналом методов, с помощью которых можно количественно охарактеризовать гибель и выживаемость клеток при самых разных противоопухолевых воздействиях, определить долю пролиферирующих клеток в опухолях и изучить ее изменения в ходе противоопухолевой терапии. Следует отметить, что для прогнозирования эффективности лечения злокачественных опухолей достаточно широко используются факторы, связанные с определенными биологическими свойствами самой опухоли, на которых можно строить прогноз эффективности лечения, причем основное внимание уделяется клеточным параметрам популяций злокачественных клеток [6].

Одним из тестов, которые достаточно широко начали использовать для прогнозирования

реакции опухоли на лучевое и лекарственное воздействие, является изучение синтеза ДНК. Его стали усиленно применять после появления препаратов радиоактивных предшественников синтеза ДНК: тимина, тимидина. Большое внимание, которое уделяется процессу синтеза ДНК, объясняется уникальной ролью этого полимера в клетке и тем, что гибель клетки, вызываемая облучением или химиотерапевтическим препаратом, обусловлена нарушением структуры ДНК. Повреждение вызывается не только прямым взаимодействием повреждающего агента с ДНК, но и косвенно, путем нарушения синтеза ДНК, ее предшественников и факторов пространственной организации молекул.

Независимо от механизма действия повреждающего агента, если клетки злокачественной опухоли чувствительны к нему, то это проявляется в виде подавления синтеза ДНК [7, 8, 10].

Для изучения синтеза ДНК применяются разные методы, отличающиеся по скорости, трудоемкости, информативности и точности. Оптимальным методом определения синтеза ДНК в операционном и биопсийном материале злокачественных опухолей человека является метод определения включения меченого  $^3\text{H}$ -тх-гмидина (радиометрический). Метод дает оценку суммарного включения  $^3\text{H}$ -тимидина в популяцию клеток.

Цель исследования: дать сравнительную оценку влияния антиоксидантного комплекса АК и 5-фторурацила (5-FU) на пролиферативную активность аденокарциномы желудка.

## Материалы и методы

Материалом для исследования включения  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК аденокарциномы желудка послужили гастробиопсийные препараты опухолей 22 больных раком желудка, полученные при двукратном эндоскопическом исследовании: до и после проведения противоопухолевой терапии. При морфологическом исследовании опухолей во всех случаях была аденокарцинома разной степени дифференцировки. Из них у 12 больных в течение 7 дней проводилась антиоксидантная терапия комплексом АК, у 10 больных — 5-фторурацилом в суммарной дозе 5,0 г. Для ис-

следования включения  $^3\text{H}$ -тимидина был использован модифицированный метод кратковременных переживающих культур, предложенный Ли Риверсоном. Для качественной оценки чувствительности злокачественных клеток к противоопухолевым препаратам, в отличие от лучевой терапии, необходимо определять интенсивность включения не раньше чем через 72 ч после терапевтического воздействия. В нашем исследовании этот интервал составлял 7 сут. Рандомизированные исследования проведены у радикально оперированных больных раком желудка IV — ПЕВ стадии. В зависимости от методов лечения больные были разделены на три группы:

I группа — 190 больных, которым после операции проводилась антиоксидантная терапия комплексом АК 2 раза в неделю в течение 2 лет.

II группа — 190 больных, которым после операции проводилось 8 курсов адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом в суммарной дозе 5,0 г в течение 2 лет.

III группа — 226 больных, которым было проведено только хирургическое лечение.

## Результаты и обсуждение

Установлено, что антиоксидантная терапия комплексом АК у больных раком желудка достоверно снижает включение  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК злокачественных клеток с  $41,76 \pm 6,24$  до  $21,22 \pm 5,13\%$ . При этом необходимо отметить тот факт, что ни у одного больного, которому проводилась антиоксидантная терапия АК, не было отмечено повышения изучаемого показателя в динамике лечения. У 41,67% больных было выявлено снижение включения метки  $^3\text{H}$ -тимидина более чем в 3 раза. В среднем антиоксидантная терапия комплексом АК позволяет уменьшить включение  $^3\text{H}$ -тимидина на 38,79% по сравнению с исходными данными.

До недавнего времени основным химиотерапевтическим препаратом для лечения рака желудка был 5-фторурацил. В последнее время все большую популярность приобретают цисплатин, таксоны, иринотекан. Однако до сих пор

не существует убедительных данных о том, что монотерапия 5-фторурацилом менее эффективна, чем полихимиотерапия с включением или без включения в схемы лечения 5-фторурацила. В ряде рандомизированных исследований было показано, что при проведении полихимиотерапии чаще отмечается объективный противоопухолевый эффект, что, однако, не приводит к увеличению продолжительности жизни по сравнению с использованием только 5-фторурацила [13]. Химиотерапия 5-фторурацилом незначительно снижает включение  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК злокачественных клеток с  $16,88 \pm 4,65$  до  $11,35 \pm 1,96\%$  [ $t=1,0958$ ]. Необходимо отметить, что только у 40% больных при применении 5-фторурацила зарегистрировано снижение включения  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК злокачественных клеток в процессе лечения. Столь низкая эффективность 5-фторурацила у больных раком желудка, полученная в нашем исследовании, согласуется с общеизвестными данными — клинический эффект в режиме монотерапии регистрируется в диапазоне 5—25% [13].

Таким образом, сравнительный анализ влияния антиоксидантного комплекса АК и цитостатика 5-фторурацила на пролиферативную активность аденокарциномы желудка показал, что антиоксидантный комплекс АК оказывает более выраженное и достоверное ингибирующее влияние на процессы синтеза ДНК аденокарциномы желудка, т.е. оказывает противоопухолевое действие в отношении клеток аденокарциномы желудка.

Этот факт подтверждается рандомизированным исследованием у операбельных больных раком желудка, которым в качестве адъювантного противоопухолевого воздействия применялся антиоксидантный комплекс АК и 5-фторурацил. Интегральным показателем эффективности любого противоопухолевого воздействия являются отдаленные результаты лечения онкологических больных.

Данные о выживаемости радикально оперированных больных раком желудка IV — ШВ стадии при различных сроках наблюдения в зависимости от вида лечения представлены в таблице. Сравнительный анализ результатов лечения опе-

рабельных больных раком желудка показал, что применение в качестве адьювантного противоопухолевого воздействия препарата АК у таких больных позволяет достоверно повысить результаты хирургического лечения на втором году на 10,01%, на третьем году — на 14,53%, на четвертом году — на 15,21%, а 5-летнюю выживаемость — на 13,93%. При применении адьювантных курсов 5-фторурацила у больных раком желудка зарегистрирована только тенденция к улучшению результатов 1-5-летней выживаемости.

Кумулятивная выживаемость больных раком желудка в зависимости от метода лечения

Год наблюдения	Вид лечения		
	Операция	Операция + АК	Операция + 5-FU
1	84,07 ± 2,43	85,79 ± 2,53	79,47 ± 2,93
2	58,41 ± 3,28	68,42 ± 3,37*	60,53 ± 3,55
3	43,36 ± 3,30	57,89 ± 3,58**	47,89 ± 3,62
4	35,84 ± 3,19	51,05 ± 3,63***	44,21 ± 3,60
5	31,86 ± 3,10	45,79 ± 3,61**	41,05 ± 3,57

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,002$  по сравнению с хирургическим контролем.

Таким образом, приведенные результаты исследований убедительно показывают, что антиоксидантный комплекс АК у больных раком желудка обладает прямым противоопухолевым действием. Применение антиоксидантного комплекса АК у операбельных больных раком желудка дает реальный шанс повысить результаты хирургического лечения.

#### Литература

1. Александров В.А. // Вопр. онкол. 1997. № 1. С. 124-129.
2. Белоусова А.К. // Вопр. онкол. 1988. № 3. С. 348-358.
3. Бурлакова Е.Б., Пальмина Н.П. // Вопр. онкол. 1990. № 10. С. 1155-1162.
4. Букин О.В. // Вопр. онкол. 1986. № П. С. 35-49.
5. Германович М.Л., Акимов А.А., Джиоев Ф.К., Вклад Н.В. // Вопр. онкол. 1986. № 9. С. 75-83.
6. Деленков А.Н., Пельвина И.И., Саенко А.С. Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию. М: Медицина, 1987. 160 с.
7. Корман Д.Б., Крутова Т.В., Липчина Л.П. и др. // Изв. АН СССР. Сер. Биология. 1977. № 3. С. 342-350.
8. Павлов А.С., Каракулов Р.К., Симакина Е.Л. и др. // Вопр. онкол. 1981. № 4. С. 52-59.
9. Палимина Н.П., Ганцева В.Д., Сезина Н.П. // Вопр. онкол. 1980. № 1. С. 80-83.
10. Пельвина И.И., Афанасьев Г.Г., Готлиб В.Я. Клеточные факторы реакции опухоли на облучение и химиотерапевтические воздействия. М.: Наука, 1978. 304 с.
11. Суколинский В.К., Шмак А.И. // Актуал. пробл. онкол. и мед. радиол. 1998. С. 222-228.
12. Сыркин А.Б. // Вопр. онкол. 1990. № 6. С. 740-744.
13. Тюлядин С.А. // Практич. онкол. 2001. № 3 (7). С. 44-51.
14. Akoh J.A., Macintyre I.M.C. // Br. J. Surgery. 1992. Vol. 79. P. 923-929.
15. Landry J., Tepper J., Wood W. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990. Vol. 191. P. 1357.
16. Douglas H.O. // Oncology. 1989. Vol. 3(4). P. 61-66.
17. Jauch K. W., Heiss M.M., Gruetzner U. et al. // J. Clin. Oncology. Vol. 14. P. 1810-1817.
18. Pantel K., Angstwurm M., Kutter D. et al. Down-regulation and neoexpression of cell surface antigens on individual micrometastatic carcinoma cells // Metastases: Basic Research and its Clinical Implications / Eds H. Rabes, P. Peters, R. Munk, R. Karger. Basel, 1992. P. 283-293.
19. Shimada K., Jaffe A. // Cancer. 1999. Vol. 86. № 9. P. 1657-1668.

Поступила 25.04.04