

О. М. Тарасова

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків

Порівняння методів лікування раку за ступенем шкідливих ефектів

Comparison of methods of cancer treatment
from the perspective of harmful effects degree

Цель работы: Определить способность разных систем учета вредных эффектов обеспечивать достоверность сравнения методов терапии рака по тяжести таких эффектов.

Материалы и методы: В исследование было включено 74 больных раком грудной железы (РГЖ) в двух группах: 1-й — контрольной (34 больных) и 2-й — основной (40). У всех больных применяли лечение в соответствии с принятыми в клинике протоколами. Больные 2-й, основной, группы получали дополнительно альгинаты. Исследовали влияние лечения на состояние кровотока и гепатоцитов, а также снижение токсичности терапии в условиях приема альгинатов, для чего определяли содержание гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, билирубина, аланинотрансферазы (АЛТ), аспартаминотрансферазы (АСТ) в периферической крови больных до лечения, в середине курса и после его завершения. Тяжесть его токсичности определяли по динамике средних значений исследованных количественных показателей в процессе лечения и по системе учета вредных эффектов СТС v.3.0. Токсичность сравнивали также в 1-й и 2-й группах на соответствующих этапах лечения.

Результаты: Статистический сравнительный анализ средних значений количественных критериев состояния (содержание гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов в крови) и гепатоцитов (билирубин, АЛТ и АСТ в плазме крови), и тех же критериев, ранжированных по системе СТС v.3.0 в обеих группах больных РГЖ, показал, что оценка тяжести осложнений лечения по средним значениям критериев приводит к ошибочным выводам.

Выводы: Определять степень нежелательных эффектов химиотерапии онкологических заболеваний по изменению средних значений количественных показателей (содержанию в крови гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, показателей состояния гепатоцитов, обмена веществ и т. д.) некорректно, поскольку индивидуальные особенности реакций органов и систем отдельных больных характеризуются значительным разбросом, вследствие чего усредненные значения показателей могут привести к ошибочным выводам. Единой системой оценки нежелательных эффектов должна быть система СТС (v.3.0, а далее — ее новые версии), которая позволяет корректно учесть даже единичные случаи нежелательных реакций, а также в единой шкале определить их тяжесть и клиническое значение.

Ключевые слова: лечение рака, токсичность, системы учета вредных эффектов.

Мета роботи: Визначити здатність різних систем обліку шкідливих ефектів забезпечувати достовірність порівняння методів терапії раку за тяжкістю таких ефектів.

Матеріали і методи: У дослідження було включено 74 хворих на рак грудної залози (РГЗ) у двох групах: 1-й — контрольній (34 особи) та 2-й — основній (40 осіб). Усім хворим застосовували лікування відповідно до прийнятих у клініці протоколів. Пацієнти основної групи отримували додатково внутрішньо альгинати. Досліджували вплив лікування на стан кровотока та гепатоцитів і зниження токсичності лікування за умов прийому альгинатів, для чого визначали вміст гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, білірубину, АЛТ і АСТ у периферичній крові до лікування, у середині курсу та по його завершенні. Тяжкість його токсичності визначали за динамікою середніх значень досліджуваних кількісних показників у процесі лікування та за системою обліку шкідливих ефектів СТС v.3.0. Токсичність порівнювали також у 1-й і 2-й групах у відповідні етапи лікування.

Результати: Статистичний порівняльний аналіз середніх значень кількісних критеріїв стану кровотока (вміст гемоглобіну, тромбоцитів та лейкоцитів у периферичній крові) і гепатоцитів (білірубін, АЛТ і АСТ у плазмі крові), і тих же критеріїв, ранжованих за системою СТС v.3.0 у обох групах хворих на РГЗ, показав, що облік тяжкості ускладнень лікування за середніми значеннями критеріїв призводить до хибних висновків.

Висновки: Визначити ступінь небажаних ефектів хемотерапії (ХТ) онкологічних захворювань за змінами середніх значень кількісних показників (вмісту у крові гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, показників стану гепатоцитів, обміну речовин тощо) некорректно, позаяк індивідуальні особливості реакцій органів і систем окремих хворих характеризуються значним розкидом, внаслідок чого використання усереднених значень показників з метою оцінки небажаних ефектів ХТ може призвести до

Objective: To determine the capability of different systems for harmful effect registering to promote significance of comparison of various cancer therapy techniques from the perspective of the effect severity.

Material and Methods: The study involved 74 patients with breast cancer (BC) divided into 2 groups: group 1, controls, 34 patients, group 2, study group, 40 patients. All the patients were administered the treatment according to the generally accepted protocols. The patients from group 2 were additionally administered alginates. The treatment influence of the state of hemopoiesis and hepatocytes as well as toxicity reduction due to alginate administration were investigated by means of determining the amount of hemoglobin, thrombocytes, leukocytes, bilirubin, ALT and AST in the peripheral blood before the treatment, in the middle of the course and after the treatment.

Toxicity severity was determined according to the changes of mean values of the investigated parameters in the process of treatment and using the system of registering harmful effects CTC v. 3.0. Toxicity was compared between groups 1 and 2 at the respective treatment stages.

Results: Statistical comparative analysis of mean values of the criteria of hemopoiesis (amount of hemoglobin, thrombocytes and leukocytes in the peripheral blood) and hepatocytes (bilirubin, ALT and AST in the blood plasma) and the same criteria ranged according to CTC v. 3.0 system in the both groups of patients with BC showed that treatment complications severity registering using mean values results in erroneous conclusions.

Conclusion: It is not correct to determine the degree of unfavorable effects of chemotherapy (CT) in cancer patients according to the changes in mean values (amount of hemoglobin, erythrocytes, thrombocytes, leukocytes, parameters of hepatocytes state and metabolism) as individual peculiarities of reactions of definite organs and systems are characterized by a considerable dispersion which can result in false conclusions when mean values are used to assess unfavorable CT effects. The only system for assessment of unfavorable effects of treatment can be CTC system (v.3.0 and newer versions in future) which allows considering even single cases of unfavorable reactions as assess their severity and clinical significance using a single scale.

Key words: cancer treatment, toxicity, system of registering harmful effects.

хибних висновків. Єдиною системою оцінок небажаних ефектів методів лікування має бути система CTC (v.3.0, а в подальшому — її нові версії), яка дає можливість коректно врахувати навіть поодинокі випадки небажаних реакцій, а також у єдиній шкалі оцінити їх тяжкість і клінічну значущість.

Ключові слова: лікування раку, токсичність, системи обліку шкідливих ефектів.

Шкідливі ефекти хемо- та радіотерапії здавна хвилюють пацієнтів і лікарів. З цієї проблеми були проведені міжнародні конференції в Західній Європі (2000) та Північній Америці (2002) [1]. У першій нараді взяли участь 137 учасників, увага яких уперше була зосереджена на повсякденній практиці. Метою другої було створення всеосяжної системи визначення ступеня шкідливих ефектів для всіх видів лікування раку. Голова конференції Dr. A. Trotti простежив еволюцію систем градуювання токсичності лікування, починаючи від системи BOOЗ (1979 р.), якою послуговувалися у США та яка стосувалася 9 органів та враховувала 28 критеріїв і призначалася для випадків гострої токсичності хемотерапії (ХТ), через LENT-SOMA [2] для пізніх ефектів у 22 органах за 152 критеріями до CTC v. 3.0 теж для 22 органів, але вже за 250 критеріями для гострої токсичності будь-яких способів лікування раку [3]. На думку А. Trotti, CTC v. 3.0, яка мала стати підсумком конференції, мусить охопити всі органи, ранні й пізні ефекти всіх видів лікування за понад 500 критеріями. Окремим завданням наради було переконатися, що всі види ефектів увійшли до системи. В роботі брали участь 128 учасників, представники багатьох дисциплін: 57 радіаційних онкологів, 17 хірургів, 12 представників NCI/NIH, 11 терапевтичних онкологів, 10 RNs/CRA, 7 біологів, 7 інших медичних спеціалістів, 5 дослідників з інших галузей медицини та 2 статистики.

У минулому використовували багато термінів, які зводили до купи сторонні ефекти: токсичність (toxicity), болісність (morbidity), ускладнення (complication), гострий/пізній (acute/late effect) та сторонній (side-effect) ефекти, реакцію (reaction), ранню/пізню подію (early/late event), ушкодження (injury), ураження (damage). Тепер запропоновано замінити їх на єдиний термін — «шкідливий ефект» (adverse effect), що може бути придатним для всіх випадків. Хоча приблизно 500 критеріїв було розглянуто,

та кожний з них запропоновано градуювати однотипно за одноманітною шкалою, що забезпечує простоту використання: 0 — відсутність шкідливого ефекту, 1 — незначні шкідливі ефекти, 2 — помірні, 3 — тяжкі шкідливі ефекти, що порушують життя пацієнта, зі значним обмеженням активності.

На сьогодні в різних клінічних дослідженнях шкали градуювання тяжкості проявів токсичності варіюють. Вони досить схожі, але не ідентичні: критерії токсичності Південно-Західної онкологічної групи (SWOG), Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) та BOOЗ. Найґрунтовнішою системою критеріїв токсичності уявляється CTC v. 3.0 National Institutes of Health and National Cancer Institute [3, 4], за якою всі токсичні прояви поділяють на п'ять ступенів: 1-й — незначні, 2-й — помірні, 3-й — жорсткі, 4-й — загрозові для життя і 5-й — смерть, пов'язана з лікуванням. Додатково для кожного органа і кожної системи організму наведено кількісні значення показника, відповідно до якого встановлюють ступінь шкідливого ефекту.

Але досі, незважаючи на міжнародні рекомендації щодо вжитку єдиної системи визначення тяжкості шкідливих проявів терапії раку, що необхідно, насамперед, для порівняння результатів досліджень різних центрів, в Україні з такою метою в дослідженнях надто часто вживають середні значення кількісних показників стану органа чи системи. Виходячи з цього, в роботі була поставлена мета з'ясувати відповідність цих двох методів оцінки ступеня небажаних проявів терапії.

Методика дослідження

У дослідження було включено 74 хворих на рак грудної залози (РГЗ), що лікувалися у клініці ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, у двох групах: 1-й — контрольній (34 особи) та 2-й — основній (40).

Усім хворим 1-ї групи застосовували лікування відповідно до протоколів, прийнятих у клініці інституту.

У стадії T1-2N0M0 виконували органозберігальну операцію чи мастектомію за Пейті з наступною ХТ за протоколами CAF чи CAMF. При локалізації пухлини в

центральному чи внутрішніх квадрантах проводили додатково (перед ХТ) післяопераційну променеву терапію (ПТ) на шляхи відтоку лімфи в СОД 40 Гр у класичному режимі фракціонування. Частині пацієнток призначали передопераційну ПТ на грудну залозу в СОД 20 Гр за 4 чи 5 фракцій.

У стадії T1-2N0M0 та T2N0M0, якщо вік пацієнтки перевищував 35 років і пухлина локалізувалася в зовнішніх квадрантах, виконували мастектомію за Пейті або органозберігальну операцію. У післяопераційному періоді застосовували ад'ювантну ХТ (до 6 циклів САФ чи САМФ) та післяопераційну ПТ на шляхи лімфовідтоку в режимі класичного фракціонування в СОД 40 Гр, а в разі органозберігальної операції — на грудну залозу в СОД 50 Гр. Як правило, першим етапом після операції була ПТ, а другим — ХТ.

За стадії T3N0-3M0 на першому етапі вдавалися до неoad'ювантної ХТ за схемою САФ чи САМФ або ПТ фракціями по 5 Гр протягом 5 днів у СОД 25 Гр на залозу та 20 Гр — на пахвинну ділянку. Потім виконували мастектомію за Пейті з хірургічною кастрацією жінок репродуктивного віку. Після операції призначали курс ПТ у режимі класичного фракціонування на шляхи лімфовідтоку до СОД 40 Гр та за наявності інвазії пухлинними клітинами операційних країв — на післяопераційний рубець у такій самій дозі. Останній опромінювали також за низького ступеня диференційованості пухлини або в разі сумнівів щодо її проростання у великий грудний м'яз. Потім проводили ХТ (САМФ 5—6 циклів).

Жінкам репродуктивного віку з раком у стадії T4N1-2M0 виконували хірургічну кастрацію з наступною ХТ (САФ або САМФ 2—3 цикли). Після ХТ у класичному режимі фракціонування опромінювали грудну залозу до СОД 60 Гр та лімфоколектори в СОД 40 Гр і виконували мастектомію за Пейті чи Холстедом. Після операції ХТ повторювали (5—6 циклів).

За набряково-інфільтративної форми РГЗ застосовували такий самий протокол лікування, як і за стадії T4N1-2M0.

Хворі обох груп отримували однакові програми терапії, але додатково протягом кожного циклу ХТ-лікування пацієнтки 2-ї групи приймали внутрішньо альгірати у вигляді лікарського засобу «Альгігель».

Відповідно до вимог Якісної клінічної практики (GCP) облік ускладнень ХТ здійснювали за допомогою таблиці

ускладнень лікування онкологічних хворих [3], яка відображає всі особливості системи СТС v. 3.0 [4]. Водночас для кожної групи хворих обчислювали стандартні статистики кількісних критеріїв. Дані 1-ї та 2-ї груп порівнювали за t-критерієм Стьюдента, а результати повторних досліджень, виконаних до, протягом лікування і по його завершенні, — за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні (U) [5]. За останнім критерієм порівнювали також дані щодо частоти й ступеня небажаних ефектів лікування.

Аналізи крові виконували на автоматичному гемоаналізаторі Sysmex фірми TOA Medical Electronics Co (Японія). Відповідно до завдання нашої роботи в неї включені тільки критерії токсичності для кровотворної системи (вміст у периферичній крові гемоглобіну, тромбоцитів і лейкоцитів (загальної кількості) та гепатоцитів (вміст у крові (сироватці) білірубину, аланінотрансферази (ALT) та аспартатамінотрансферази (AST)).

Результати та їх обговорення

На рис. 1 подано динаміку середніх значень показників стану кровотворної системи у хворих на РГЗ до та по завершенні ХТ, а на рис. 2 — частість і ступінь токсичних реакцій цієї системи за цими ж показниками.

В обстежуваній групі хворих середні значення рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів та лейкоцитів у периферичній крові до початку лікування відповідали межах норми (для гемоглобіну 117—155 г/л, для тромбоцитів $150-350 \times 10^9/\text{л}$ та лейкоцитів $4,9-9,0 \times 10^9/\text{л}$ і становили, відповідно, $(M \pm \sigma)$ $121,8 \pm 14,7$ г/л, $232,7 \pm 71,4 \times 10^9/\text{л}$ і $5,4 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$. Після курсу ХТ середній рівень гемоглобіну перейшов за нижню межу норми ($112,3 \pm 15,5$ г/л,

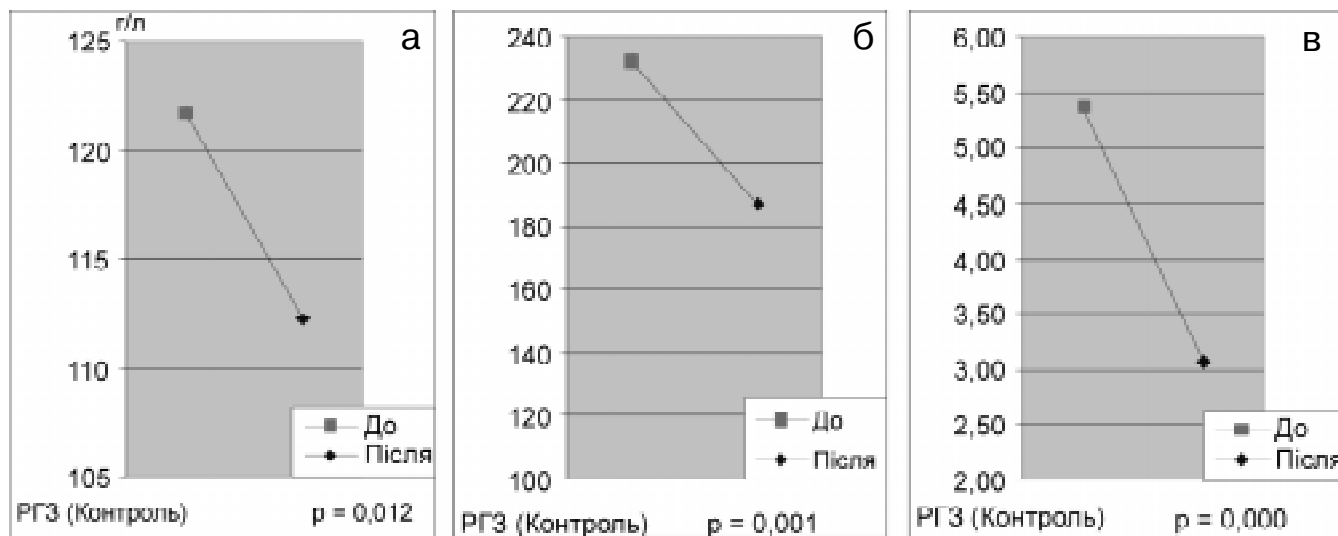


Рис. 1. Динаміка середніх значень показників стану кровотворної системи хворих: а — вміст гемоглобіну; б — кількість тромбоцитів; в — лейкоцитів у периферичній крові хворих на РГЗ контрольної 1-ї групи до початку та по завершенні курсу ХТ. Зниження середніх значень показників після ХТ статистично вірогідне ($p < 0,05$)

Fig. 1. The changes of mean parameters of the state of hemopoietic system in the patients: а — hemoglobin amount; б — thrombocyte amount; в — peripheral blood leukocyte amount in patients with BC from group 1 before and after the course of chemotherapy. Decrease in mean parameters after CT is statistically significant ($p < 0.05$)

$p = 0,012$). Разом з тим, середня кількість тромбоцитів у цей період знизилася, не вийшовши за межі норми ($232,7 \pm 71,4 \times 10^9/\text{л}$), хоч це зниження було статистично вірогідним ($p = 0,001$). Найбільш значуще знизилася середня кількість лейкоцитів — до $3,1 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$) — майже в 1,5 разу.

При аналізі вмісту гемоглобіну у крові індивідуально кожної хворої на РГЗ за критеріями СТС v.3.0 (рис. 2, а) виявлено, що у 88 % з них цей рівень відповідав межах значень норми, а у 12 % — рівню, прийнятому як 1-й ступінь зниження. По завершенні курсу ХТ такий показник не вийшов за нижню межу норми тільки в 64 % хворих, у 18 % відповідав 1-му ступеню відхилення, у 12 % — 2-му і в 6 % — навіть 3-му ступеню.

Кількість тромбоцитів у крові всіх 100 % хворих на РГЗ до початку лікування була в межах норми (рис. 2, б). Але вже в середині курсу ХТ у значної частини пацієнок значення цього показника знизилася (у 6 % — до 1-го ступеня змін та у 6 % хворих — до 2-го), залишившись вищим за нижню межу норми у 88 %. Але ці зміни були статистично вірогідними ($p < 0,05$).

У 3 % випадків кількість лейкоцитів до початку лікування була знижена до рівня 1-го

ступеня відхилення від нижньої межі норми (рис. 2, в). Цілком закономірно і, відповідно до відомих фактів, виявлено стрімку реакцію лейкоцитів на токсичну дію ХТ — у межах норми їх кількість залишається в середині курсу тільки в 50 % обстежуваних, а по його завершенні — у 29 %. Протягом лікування закономірно зростає не тільки частість, але й ступінь лейкопеній: якщо 3-й ступінь падіння кількості лейкоцитів у крові в середині лікування виявлено в 6 % хворих, то до кінця курсу ХТ — у 18 і більше, у 6 % хворих він досяг 4-го ступеня, тобто такого, що за життєвими показаннями потребував активної терапії.

Середні значення вмісту білірубину, активності АЛТ та АСТ у крові хворих на РГЗ контрольної групи до початку лікування були в межах нормальних значень для цих показників (для білірубину 8,6–20,5 мкмоль/л, для АЛТ і АСТ 5–40 О/л) і становили, відповідно, ($M \pm \sigma$) $15,7 \pm 10,6$ мкмоль/л, $17,9 \pm 14,6$ О/л і $13,1 \pm 17,3$ О/л (рис. 3). По завершенні повного курсу ХТ значення цих показників підвищилися до $21,2 \pm 13,4$ мкмоль/л для білірубину (в 1,4 разу), $22,2 \pm 11,7$ О/л для АЛТ (в 1,3) та до $25,6 \pm 11,2$ О/л для АСТ (в 1,95 разу), але це підвищення середніх величин вмісту в крові тестових речовин відпо-

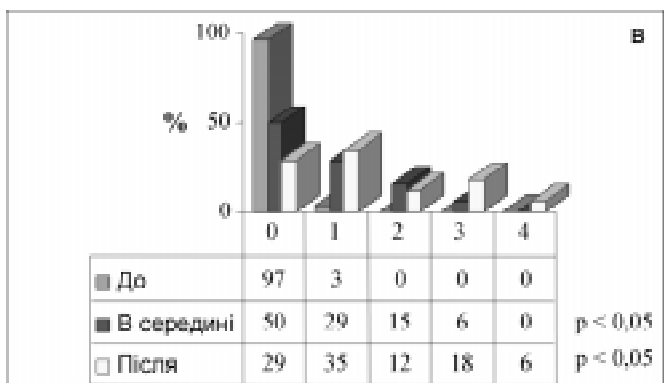
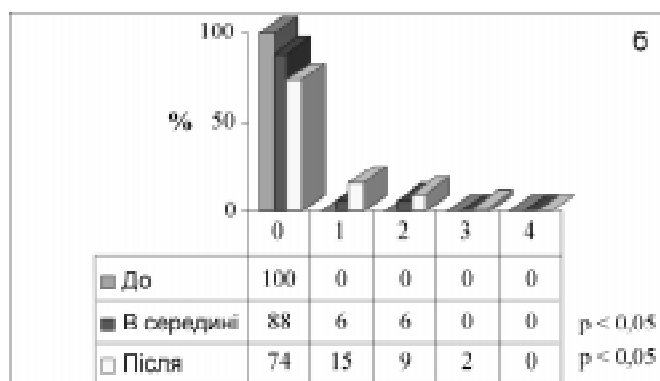
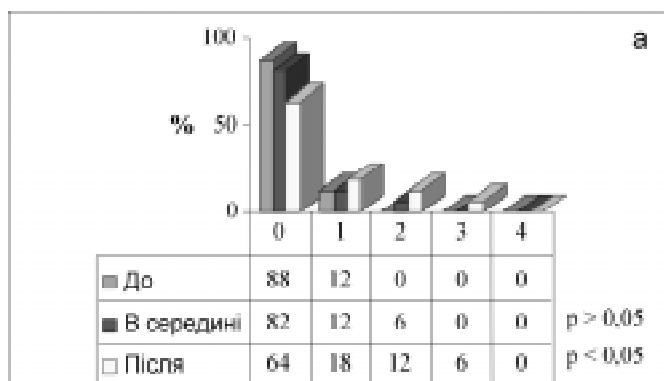


Рис. 2. Частість і ступінь гематологічних проявів токсичності ХТ РГЗ. Критерії токсичності: а — рівень у периферичній крові гемоглобіну; б — кількість тромбоцитів; в — лейкоцитів. Ордината — відсоток хворих з даним рівнем критерію до, в середині та після завершення ХТ; абсциса — ступінь токсичності за даним критерієм

Fig. 2. Frequency and degree of hematological manifestations of CT toxicity in BC. Toxicity criteria: f — the level of peripheral blood hemoglobin; б — thrombocyte amount; в — leukocyte amount. The axis of ordinates — percentage of the patients with the given level of the criterion before, in the middle and after CT; the axis of abscissas — toxicity degree according to this criterion

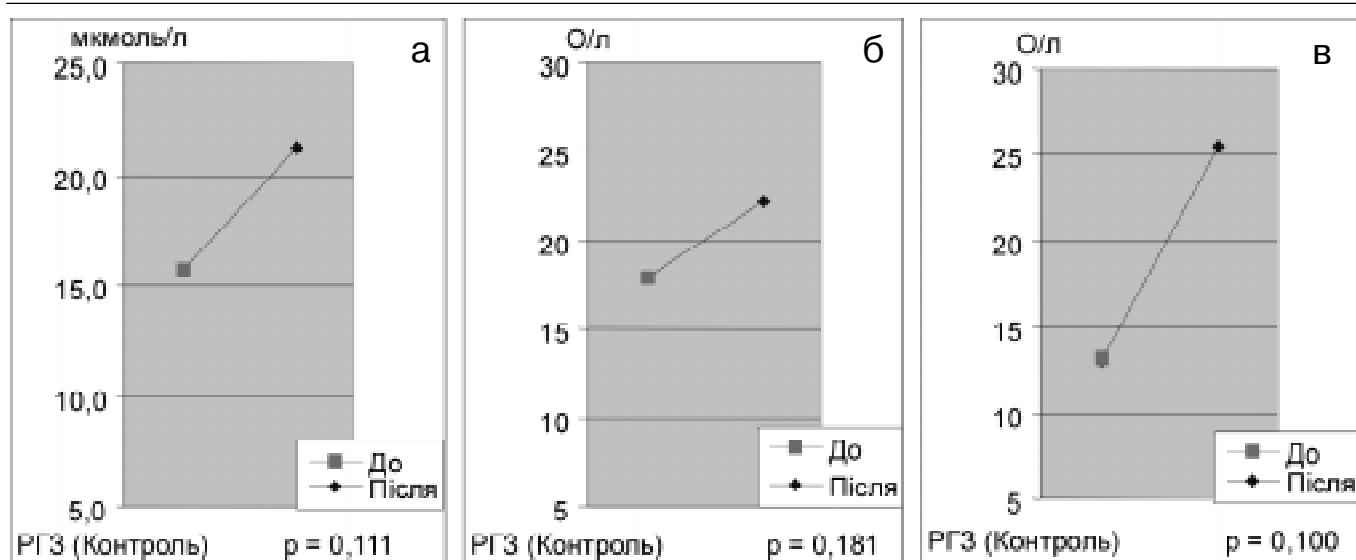


Рис. 3. Динаміка середніх значень: а — вмісту білірубину; б — активності ALT і в — AST у периферичній крові хворих на РГЗ контрольної групи до початку та по завершенні курсу ХТ. Зниження середніх значень показників після ХТ статистично невірогідне ($p > 0,05$) через значний розкид індивідуальних значень показників ($\pm \sigma$) у хворих після ХТ

Fig. 3. The changes of the mean values: a — bilirubin amount; б — ALT activity; в — AST activity in the peripheral blood of the controls with BC before and after the course of CT. Decrease of mean parameters after CT is statistically insignificant ($p > 0.05$) due to considerable dispersion of the individual values ($\pm \sigma$) after CT

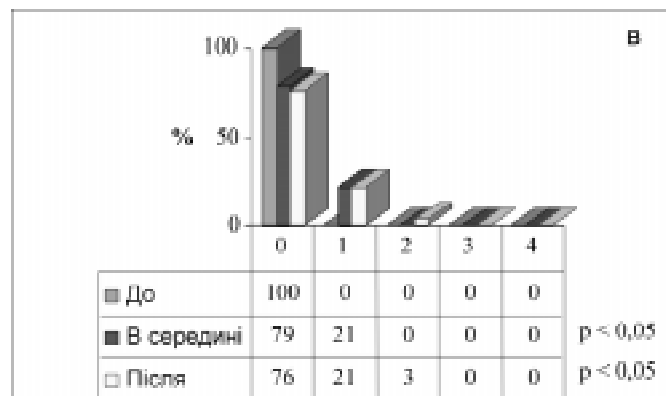
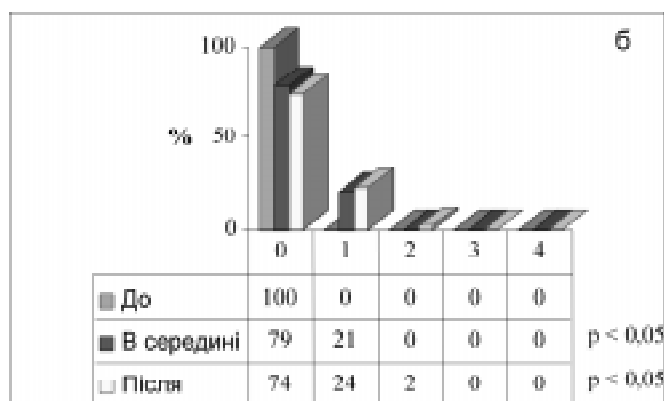
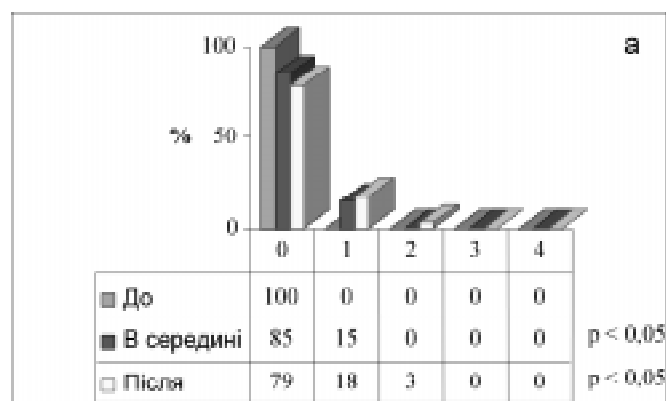


Рис. 4. Частість і ступінь токсичних реакцій гепатоцитів при ХТ раку грудної залози. Критерії токсичності: а — рівень білірубину, б — ALT та в — AST у крові.

Ордината — відсоток хворих з даним рівнем критерію до, в середині та після завершення ХТ; абсциса — ступінь токсичності за даним критерієм

Fig. 4. The frequency and degree of hepatocyte toxicity reactions at CT for BC. Toxicity criteria: а — bilirubin level, б — ALT; в — AST in the blood. The axis of ordinates — percentage of the patients with the given level of the criterion before, in the middle and after CT; the axis of abscissas — toxicity degree according to this criterion

відало межам норми і було статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Це пов'язано з великим розкидом їх індивідуальних значень, на що вказують великі величини стандартних відхилень ($\pm \sigma$), та значним розмаїттям чутливості гепатоцитів у окремих хворих на токсичну дію ХТ-засобів, про що свідчить детальний аналіз індивідуальних порушень функції гепатоцитів

у пацієнток цієї групи за вказаними критеріями. Так, у середині курсу лікування вміст білірубину та активність лужної фосфатази відхилилися від меж норми в 15 ($p < 0,05$), а активність ALT та AST — у 21% хворих ($p < 0,05$).

Протягом лікування в подальшому ці показники мали відхилення в більшості випадків, а рівень відхилень ставав (рис. 4) значнішим.

Якщо в середині курсу терапії відхилення всіх показників відповідало рівневі 1-го ступеня, то наприкінці його тяжкість розладу продукування гепатоцитів за цими критеріями в частини хворих досягала 2-го ступеня.

Таким чином, отримані дані свідчать, що середні значення кількісних критеріїв не можуть об'єктивно відображувати ступінь реакції клітин на патогенний вплив токсичного чинника, позаяк не відбивають індивідуальних особливостей таких реакцій.

Частість і ступінь ускладнень хемотерапії РГЗ на фоні прийому альгінатів

Як видно з наведених на рис. 5 даних, ХТ хворих на РГЗ на фоні прийому альгігелю не супроводжувалася істотним зниженням середніх значень показників стану кровотворної системи. Після закінчення ХТ у хворих цієї групи середній вміст у периферичній крові гемоглобіну, тромбоцитів і лейкоцитів істотно не змінився: вихідний середній вміст гемоглобіну становив ($M \pm \sigma$) 111 ± 13 г/л, по завершенні ХТ — 109 ± 11 г/л ($p = 0,529$); тромбоцитів — $224 \pm 39 \times 10^9$ /л та курсу ХТ — $213 \pm 38 \times 10^9$ /л ($p = 0,231$) відповідно, а лейкоцитів — $4,8 \pm 1,5 \times 10^9$ /л і $4,5 \pm 1,3 \times 10^9$ /л ($p = 0,274$).

Таким чином, з цих даних можна зробити висновок, що стандартне лікування РГЗ на фоні прийому альгінатів майже не супроводжується пригніченням кровотворної системи, оскільки зниження середніх значень цих показників статистично незначущі. Але аналіз токсичних проявів лікування за системою СТС v. 3.0 показав інші результати.

На рис. 6 представлено зміни індивідуальних рівнів критеріїв гемотоксичності ХТ, розподілених за рекомендаціями СТС v. 3.0.

Як і у відповідній контрольній групі хворих, показники стану білого виростка кісткового мозку (лейкоцити, гранулоцити та лімфоцити) вже в середині курсу ХТ РГЗ на фоні прийому альгігелю були знижені ($p < 0,05$), і в подальшому впродовж лікування частість і ступінь їх зниження збільшувалися ($p < 0,05$). Але загальна частість випадків лейкопенії у хворих 1-ї, контрольної групи, була в 1,4 разу більша, ніж у основній групі. Крім того, в 1-й групі пацієнтів у жодному разі не спостерігалось падіння вмісту лейкоцитів до 4-го ст. тяжкості, і, таким чином, їх зниження не становило загрози для життя жодного пацієнта, а ускладнення 3-го ст. були лише в 1 випадку (2%). Частість же зниження рівня гемоглобіну й тромбоцитів у крові

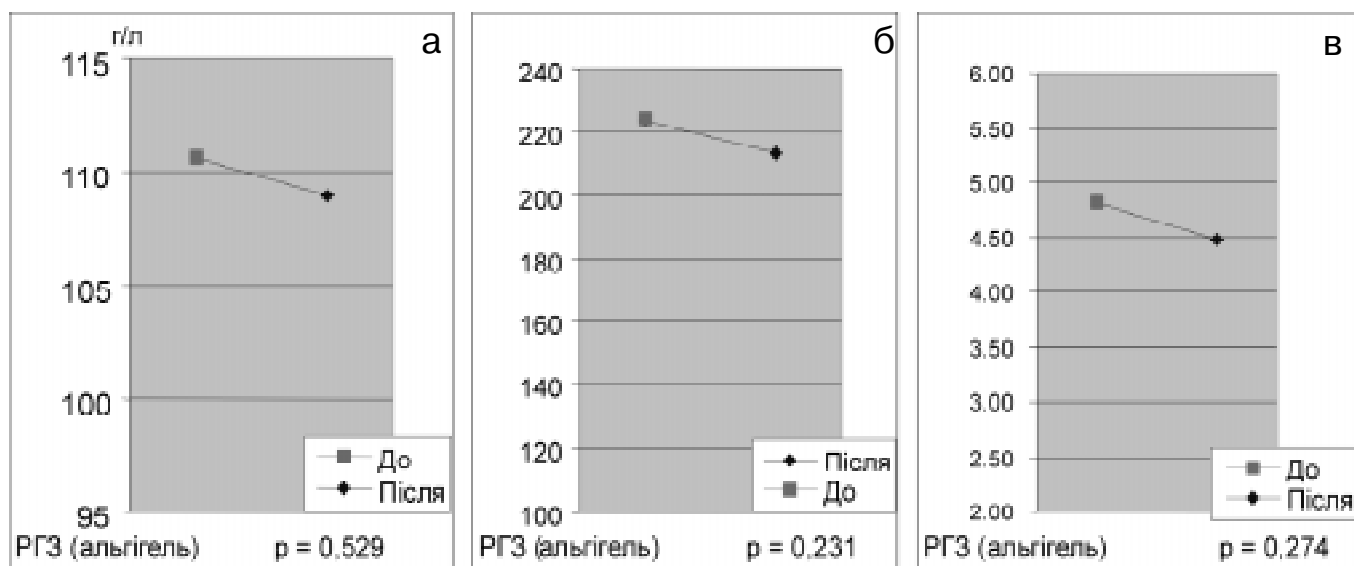


Рис. 5. Середні значення: а — вмісту гемоглобіну; б — тромбоцитів та в — лейкоцитів у периферичній крові хворих на РГЗ 2-ї, основної групи, до початку та по завершенні курсу ХТ. Зниження середніх значень показників після ХТ статистично невірогідне ($p > 0,05$)

Fig. 5. Mean values: a — hemoglobin amount; б — thrombocyte amount; в — leukocyte amount in the peripheral blood of the patients with BC from group 2 before and after CT. Decrease of mean parameters after CT is statistically insignificant ($p > 0,05$)

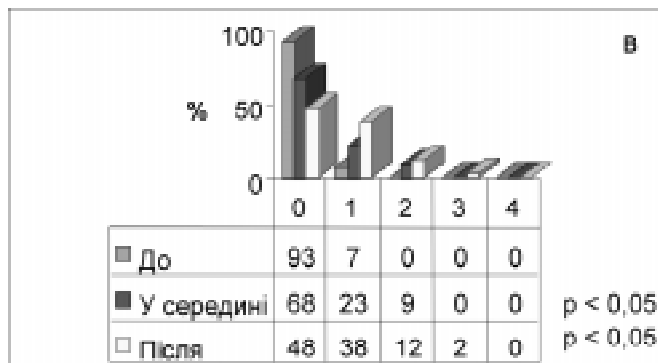
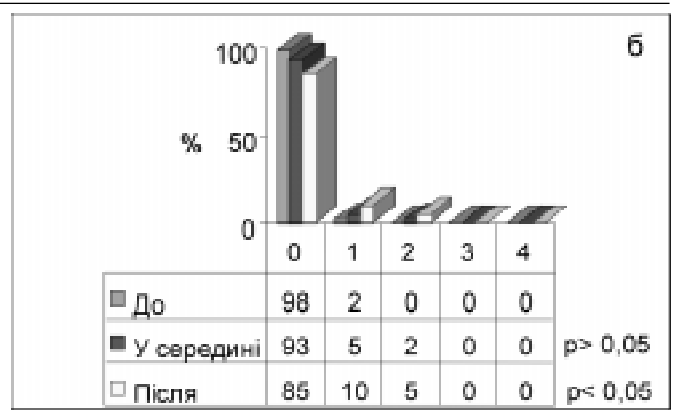
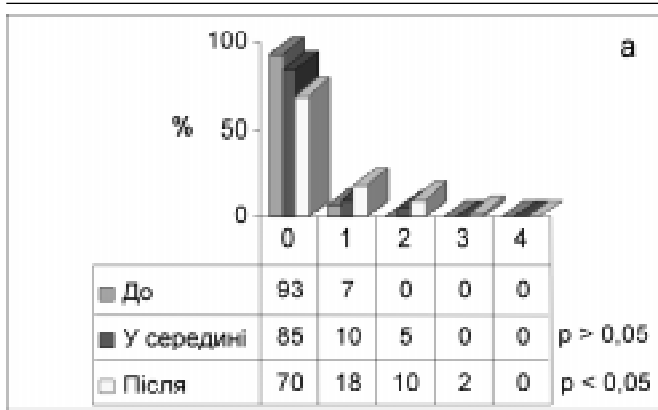


Рис. 6. Частість і ступінь гематологічних проявів токсичності ХТ РГЗ на фоні прийому альгігелю. Рівень у периферичній крові: а — гемоглобіну; б — тромбоцитів і в — лейкоцитів.

Ордината — відсоток хворих з даним рівнем критерію до, в середині та після завершення ХТ; абсциса — ступінь токсичності за даним критерієм

Fig. 6. Incidence and degree of hematological manifestations in CT for BC toxicity against a background of algigel administration. Peripheral blood level: a — hemoglobin; б — thrombocytes; в — leukocytes.

The axis of ordinates — percentage of the patients with the given level of the criterion before, in the middle and after CT; the axis of abscissas — toxicity degree according to this criterion

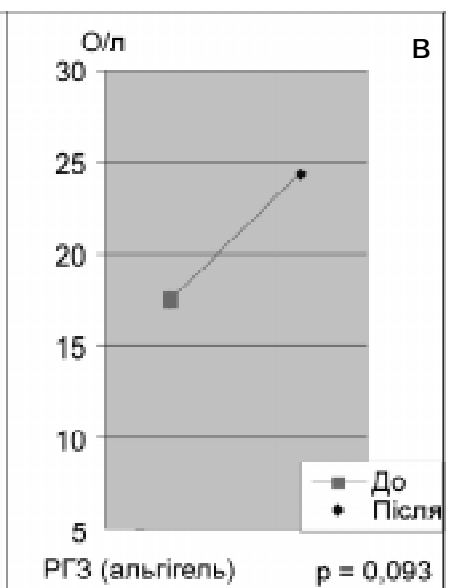
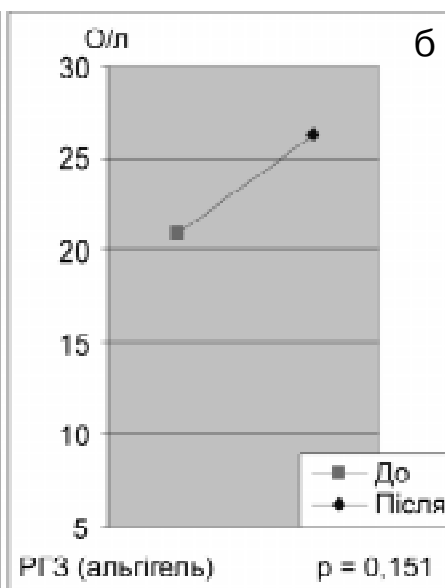
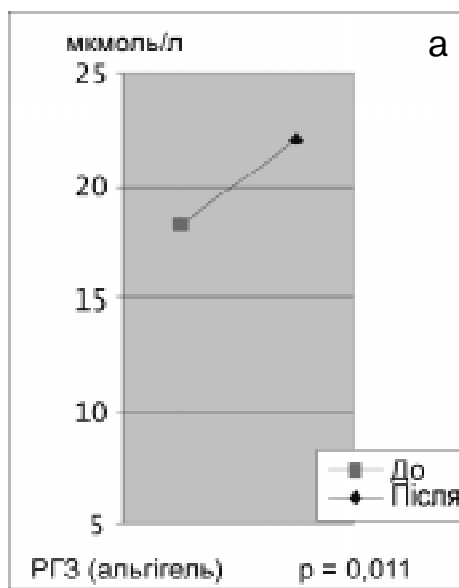


Рис. 7. Середні значення: а — вмісту білірубину; б — ALT та в — AST у периферичній крові хворих на РГЗ 2-ї, основної, групи до початку та по завершенні курсу ХТ. Зниження середніх значень показників після ХТ статистично невіргодіне (p > 0,05)

Fig. 7. Mean values of: а — bilirubin amount; б — ALT; в — AST in the peripheral blood of the patients with BC from group 2 before and after CT. Decrease of mean parameters after CT is statistically insignificant (p > 0.05)

збільшилася лише по завершенні повного курсу хемотерапії (p < 0,05), але відносно контролю була нижчою на 7 і 11 %, відповідно.

Як видно з нашого аналізу, за середніми даними вмісту в периферичній крові гемоглобіну, тромбоцитів та лейкоцитів можна було б дійти висновку, що альгінати забезпечують повний захист кровотворення від токсичної дії ХТ РГЗ, але це був би хибний висновок, позаяк при

оцінці токсичності за системою СТС v. 3.0 виявлено лише часткове зменшення пригнічення кровотворення.

На рис. 7 подано дані щодо зміни середніх значень у крові обстежуваних хворих рівня білірубину, активності ALT і AST до та після ХТ РГЗ на фоні приймання альгігелю. Середні значення показників стану гепатоцитів після лікування децю підвищилися, але ці зрушення

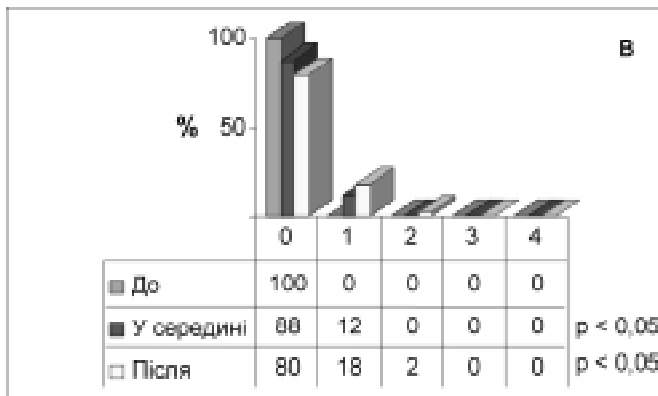
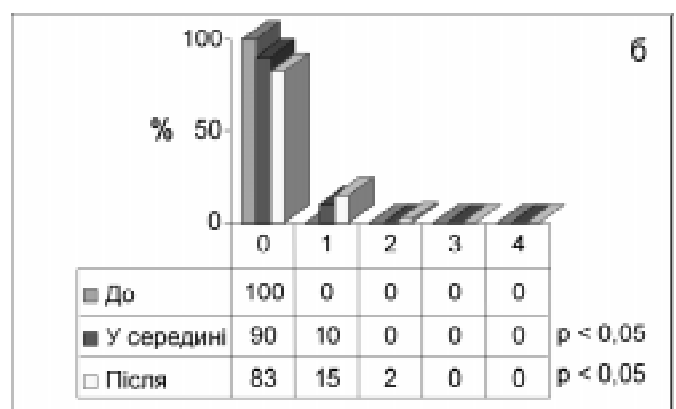
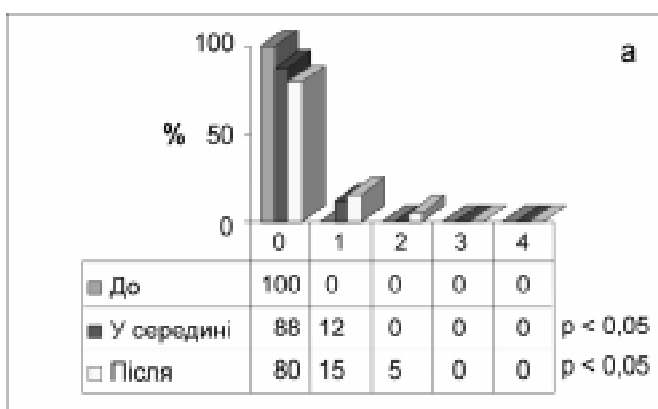


Рис. 8. Частість і ступінь токсичних реакцій гепатоцитів за ХТ РГЗ на фоні прийому альгігелю. Критерії токсичності: а — рівень білірубину; б — ALT; в — AST у крові. Ордината — відсоток хворих з даним рівнем критерію до, в середині та після завершення ХТ; абсциса — ступінь токсичності за даним критерієм

Fig. 8. Frequency and degree of hepatocyte toxic reactions at CT for BC against a background of algigel administration. Toxicity criteria: а — bilirubin level; б — ALT; в — AST in the blood. The axis of ordinates — percentage of the patients with the given level of the criterion before, in the middle and after CT; the axis of abscissas — toxicity degree according to this criterion

для жодного з вивчених показників не були вірогідними: вихідні середні величини для білірубину — $18,3 \pm 12,5$ мкмоль/л, після лікування — $22,0 \pm 14,5$ мкмоль/л ($p = 0,151$); вихідні величини ALT — $20,9 \pm 16,4$ О/л, в кінці лікування — $26,2 \pm 16,3$ О/л ($p = 0,151$); вихідні середні величини AST — $17,5 \pm 16,1$ О/л, після ХТ на фоні приймання альгігелю — $24,4 \pm 13,9$ м ($p = 0,093$).

Але при аналізі індивідуальних показників біохемічної і клінічної крові протягом лікування їх визначено як порушення 1-го ступеня для перших трьох критеріїв у 12 % хворих і для AST — у 10 %. У кінці курсу хемотерапії зміни ставали частішими і тяжчими: білірубін та ALT залишилися в межах норми у 80 % випадків, а лужна фосфатаза й AST — у 83 %. У інших проявлялися токсичні реакції 1-го та 2-го ступеня. Тобто, результати аналізу показників токсичності за системою СТС виявились іншими, ніж середні значення.

ВИСНОВКИ

1. Визначити ступінь небажаних ефектів ХТ онкологічних захворювань за змінами середніх значень кількісних показників (вмісту в крові

гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, показників стану гепатоцитів, обміну речовин тощо) некоректно, позаяк індивідуальні особливості реакцій органів і систем окремих хворих характеризуються значним розкидом, внаслідок чого усереднені значення показників можуть призвести до хибних висновків.

2. Єдиною системою оцінок небажаних ефектів методів лікування має бути система СТС (v.3.0, а в подальшому — її нові версії), яка дає можливість коректно врахувати навіть поодинокі випадки небажаних реакцій, а також у єдиній шкалі визначити їх тяжкість і клінічну значущість.

Література

1. Dische S., Saunders M.I. // *Radiother. Oncol.* — 2003. — Vol. 66, № 3. — P. 249–251.
2. LENT-SOMA tables // *Radiother. Oncol.* — 1995. — Vol. 35, № 1. — P. 17–60.
3. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): Version 3.0 / National Institute of Health, National Cancer Institute.* — 2003. — 71 p.
4. Edwards R.P., Gooding W., Lembersky B.C. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15, № 11. — P. 3399–3407.
5. Пулипенко М.І., Радзішевська Є.Б., Книгавко В.Г. *Лекції з математичної статистики для лікарів.* — Харків: Біб-ка. УРЖ, 2001. — 88 с.

Надходження до редакції 19.02.2009.

Прийнято 20.02.2009.

Адреса для листування:
Тарасова Оксана Миколаївна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна