

И. Н. Бондаренко, М. И. Ходжуж, А. И. Асеев, М. Х. Эльхажж, В. Ф. Завизион, А. В. Куник, В. П. Бобух, А. С. Скляр, С. И. Черненко, М. Б. Завизион, А. А. Суховерша, М. В. Артёменко, Л. Т. Артюшенко

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства Здравоохранения Украины»

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведение химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) увеличивает показатели выживаемости пациентов при условии соблюдения дозоинтенсивности лечения. Гематологические осложнения (анемия, тромбоцитопения, лейко- и нейтропения) являются наиболее частой причиной досрочной остановки полихимиотерапии (ПХТ).

Целями исследования было: провести анализ данных современной литературы о распространенности гематологических осложнений у больных РМЖ в процессе системного лечения и их влияния на эффективность лечения; изучить особенности изменения основных гематологических показателей в процессе адъювантной ПХТ у пациентов с РМЖ; оценить эффективность применения пролонгированных колониестимулирующих факторов (пегфилграстима) в профилактике гематологических осложнений ХТ.

Материал и методы. Было обработано 4830 научных работ по данной теме; ретроспективно проанализированы истории болезни 45 пациенток с РМЖ, получавших ХТ в неoadъювантном режиме по схеме таксотер+циклофосфан с подкожным введением пегилированного колониестимулирующего фактора (пегфилграстим) через 24 часа после окончания инфузии химиопрепаратов. Были изучены показатели частоты развития осложнений, динамики гематологических показателей, сроки восстановления показателей крови и эффективности различных схем профилактики и лечения осложнений.

Результаты и обсуждение. По данным большинства мировых исследований, ответ опухоли и показатели выживаемости улучшаются у пациентов, которые имеют гематологические осложнения в процессе системного лечения. Согласно собственным полученным результатам, наиболее интенсивное снижение уровня гемоглобина (до 11,8%) происходит в течение первых двух циклов лечения. Динамика показателей тромбоцитов носит циклический характер, наибольшее снижение наблюдается в течение первых 7-ми дней (-25,4%), восстановление показателя происходит к 21-му дню после введения ПХТ. Наиболее выраженное снижение уровня нейтрофилов происходит на 7-е сутки после ПХТ (-57,3% после 1-го курса, -29,8% после 2-го и следующих) с постепенным восстановлением до начального уровня к 15-му дню после проведения инфузии химиопрепаратов.

Выводы. Применение современных колониестимулирующих факторов позволяет с высокой степенью эффективности проводить профилактику лейкопении и нейтропении.

Ключевые слова: рак молочной железы, полихимиотерапия, гематологические осложнения.

В структуре заболеваемости женского населения первое место в большинстве экономически развитых стран Европы принадлежит раку молочной железы (РМЖ). За последние тридцать лет частота случаев РМЖ в мире возросла более чем на 20%. Ежегодный рост заболеваемости РМЖ с 1999 года составляет 1,5% [1, 2, 3].

Требования, предъявляемые на сегодняшний день к лечению РМЖ указывают на то, что оно должно быть комплексным, направленным на предотвращение генерализации процесса и должно включать в себя совокупность адекватных системных (химио-, гормоно-, таргетная терапия) и локорегиональных (хирургическое вме-

шательство, лучевая терапия) методов лечения [4]. Персонализированный выбор вида лечения, препаратов, режима определяется гистологическим подтипом опухоли, экспрессией HER2/неу, гормоночувствительностью, клинико-анамнестическими особенностями, уровнем факторов риска, а также предшествующей лекарственной терапией, если речь идет о диссеминированном процессе [5, 6].

Несмотря на появление таргетных препаратов, химиотерапия (ХТ) продолжает оставаться главной опорой противоракового лечения. По данным многих исследователей, включение ХТ в схему лечения больных РМЖ достоверно снижа-

ет показатели рецидива заболевания на 13,8%, а показатели смертности – на 15%. Разница в выживаемости больных, получающих и не получающих ХТ составляет приблизительно 2 года [7, 8].

РМЖ чувствителен к большинству современных противоопухолевых лекарственных средств. В рекомендациях NCCN, разработанных с учетом эффективности и токсичности отдельных препаратов, указаны: антрациклины (доксорубин, эпирубин); таксаны (доцетаксел, паклитаксел); антиметаболиты (капецитабин, гемцитабин), циклофосфамид, фторурацил, карбо- и цисплатин [3, 8, 9]. Схемы с антрациклинами и таксанами наиболее часто приводят к развитию гематологических (нейтропения, анемия, тромбоцитопения и пр.) осложнений [4, 10, 11]. В свою очередь развитие осложнений влечёт за собой снижение доз химиопрепаратов или отсрочку лечения, что, теоретически, может привести к снижению эффективности лечения.

Корреляционные связи между возникновением гематологических осложнений и эффективностью системного лечения рака изучены недостаточно. Существующие исследования в этой области носят спорадический характер и не позволяют получить цельную картину проблемы.

В 2003 году группа ученых из Института клинической онкологии и радиологии в Гданьске изучала взаимосвязь клинического ответа опухоли и возникновения лейкопении у 160 пациентов с местно-распространенным РМЖ. Результаты предполагают наличие прямой связи между эффективностью лечения РМЖ и развитием гематологических осложнений. При этом прогностическое значение нейтропении признано незначительным [12].

Эта же группа ученых изучала влияние нейтропении на результаты лечения мелкоклеточного рака легких у 238 больных. У 92% пациентов с возникшей в процессе лечения лейкопенией был отмечен ответ опухоли на лечение выбранными схемами ХТ. В группе пациентов без гематологических осложнений только в 43% случаев опухоль ответила на терапию. Дополнительный анализ показал улучшение выживаемости у пациентов, которые в процессе лечения имели гематологические осложнения [13].

В 2008 году японские ученые из отделения челюстно-лицевой хирургии в Институте клинической медицины г. Цукуба исследовали взаимосвязь между гематологическими изменениями и гистологическим ответом у больных раком ротовой полости, которые получали химиолучевую терапию в предоперационном режиме. Согласно их научным гипотезам, выраженный гистологический ответ опухоли на лечение может коррелировать с лучшей выживаемостью пациентов. В таком случае изменение показателей периферической крови может быть предиктором лучше-

го ответа и результатов лечения. Как изучаемые формы гематологической токсичности рассматривались лейкопения и гранулоцитопения. Пациенты получали стандартную ХТ по схеме РF (цисплатин+5-фторурацил). У пациентов с положительным гистологическим ответом на лечение отмечалось снижение показателей крови в процесс лечения более чем в 2 раза [14].

В 2009 году были опубликованы данные японской Международной Исследовательской Организации LC00-03. Ученые рассматривали вопрос, можно ли использовать лейкопению, ассоциированную с ХТ, как фактор прогноза при распространенном немелкоклеточном раке легких. Изучались 387 пациентов, которые в режиме первой линии получали системную терапию с применением винорельбина, гемцитабина, доцетаксела, паклитаксела и карбоплатина). Согласно полученным результатам нейтропения, возникающая на фоне ХТ, достоверно является предиктором лучшей выживаемости у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легких [15].

Согласно данным японских ученых (2012 г.), у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких, получающих полихимиотерапию (ХТ) в режиме винорельбин+цисплатин, лейкопения коррелирует с временем до прогрессии опухоли и ответом опухоли на лечение, в частности при развитии гематологической токсичности 1–2 степени тяжести. При этом лейкопения может быть биологическим показателем активности и эффективности цитостатических препаратов [16].

В то же время, согласно данным исследований 2010 года, у пациентов раком яичников, получающих в первой линии лечения ПХТ по схеме паклитаксел+карбоплатин, лейкопения не является достоверным прогностическим фактором. Изучались показатели крови и данные о выживаемости 179 пациентов, наблюдение велось от 22 до 67 месяцев [17].

Таким образом, проблема влияния гематологических осложнений на эффективность системного лечения рака изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

Чаще всего при проведении ХТ развиваются такие гематологические осложнения как нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

Нейтропения – наиболее частое гематологическое осложнение ХТ, обусловленное поражением гранулоцитарного ростка кроветворения. При адьювантном лечении РМЖ риск развития нейтропении колеблется в диапазоне от 16 до 90%, в зависимости от выбранного режима. В случае диссеминированного процесса этот показатель составляет 70% и преимущественно связан с первой линией терапии [18].

Нейтропения является грозным осложнением проводимой терапии и предрасполагает больно-

го к развитию тяжелых инфекций, вызванных G^- бактериями, G^+ кокками и грибами (кандида, аспергиллы). В свою очередь, грибковая инфекция может возникать как первично, так и вторично – на фоне приема антибиотиков. Нейтропения обычно развивается на 7–14 день после ХТ, в зависимости от применяемых препаратов [19]. Наибольший риск развития нейтропении сопряжен с первыми двумя курсами ХТ [7]. Преимущественно нейтропения ассоциирована с антрациклиновыми режимами ПХТ, при переключении с антрациклиновых препаратов на таксаны возможно более раннее развитие осложнения, а также кумуляция токсичности [20].

Режимы, связанные с наибольшим риском развития нейтропении (ASCO 2006, EORTC 2010): ТАС – доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид (28,8%); FEC-T – фторурацил, эпирубин, циклофосфамид, с заменой на доцетаксел (25%); FAC – фторурацил, доксорубин, циклофосфамид (4,4%).

Согласно данным NCCN развитие нейтропении после ХТ происходит в результате взаимодействия нескольких факторов: связанных с лечением (антрациклиновый режим терапии; доза и количество получаемых препаратов; предшествующая или сопровождающая лучевая терапия, воздействующая на костную систему); с раковым процессом (поражение костного мозга; распространенный, неконтролируемый терапевтически процесс); с состоянием больного (возраст > 40 лет; женский пол, низкий индекс Карновского (70%), нутритивная недостаточность, сниженная иммунная функция, низкая площадь поверхности тела); с сопутствующими заболеваниями (раневой процесс, активная тканевая инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, заболевания печени, дисфункция отдельных органов и их систем, низкий уровень гемоглобина, вирусные инфекции с иммуномодулирующим действием – CMV, HNV-7) [21].

Особую опасность представляет фебрильная нейтропения. Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний, фебрильную нейтропению определяют как однократное повышение температуры тела до $38,3^{\circ}\text{C}$ при содержании нейтрофилов в крови <1000 клеток в 1 мл; или ее двухкратное повышение до $>38^{\circ}\text{C}$ с интервалом в 1 час при количестве нейтрофилов <500 или <1000 с тенденцией к дальнейшему снижению.

Нейтропения оказывает негативное влияние: на проводимое лечение (снижение стандартной дозы интенсивности или отмена назначенной терапии, что повышает риск рецидива и смертности среди больных); на качество жизни (продление сроков госпитализации, профилактическое или лечебное назначение колониестимулирующих факторов (КСФ), что в свою очередь, ведет к эскалации расходов на лечение, в случае инфи-

цирования имеется высокий риск развития сепсиса, нередко с летальным исходом); на развитие прочих осложнений ХТ (дегидратации, рвоты, астении, анорексии) [21, 22].

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропении NCCN, ASCO, EORTC необходимо использовать гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (ГКСФ) [10].

Анемия – второе по частоте гематологическое осложнение химиотерапии. По данным одного из наиболее объемных регистрационных исследований ECAS (2004), снижение содержания гемоглобина <12 г/дл имеет место у 39% больных с онкопатологией; если на момент постановки диагноза анемия не была выявлена, то с высокой вероятностью она развивается в процессе лечения (62%), а при проведении химиотерапии, обнаруживается в 88% случаев [23].

У 31% пациентов, получающих мультиагентную ХТ на ранних стадиях РМЖ диагностируется снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, у 14% – <90 г/л [24]. 60% всех случаев анемии, развивающихся на фоне ХТ, связано с адьювантным режимом ее проведения, также она выступает прогностическим фактором первично операбельного РМЖ. Пациенты с гемоглобином <120 г/л имеют слабый ответ на предоперационную терапию [25].

Режимы, наиболее часто связанные с возникновением анемии у больных РМЖ: СЕФ (54%), АС-Т (27%), FEC 100 (5%) [26].

Протекающие иммунные реакции приводят к так называемому неэффективному эритропоэзу, проявляющемуся следующими изменениями: повышенный выброс цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) вследствие активации иммунной системы опухолевым процессом (их избыточное образование ведет к функциональному дефициту железа вследствие повышение концентрации гепсидина, вырабатываемого при посредничестве ИЛ-6) [27] угнетение выработки эритропоэтина [28]; снижение чувствительности гемопоэтических клеток к воздействию эритропоэтина; гибель эритроидных предшественников; уменьшение сроков жизни эритроцитов до 90–60 дней [29].

С анемизацией организма связано развитие гемической гипоксии, изменение на ее фоне биологии опухолевых клеток, появление новых путей метаболизма. Низкие концентрации кислорода усиливают нестабильность генома, иницируют Akt-mTOR передачу сигналов и активацию генов HIF, NF- κ B, AP-1, что способствует адаптации клеток к новым условиям существования. Происходит стимулирование ангиогенеза, путем экспрессии сосудистого фактора VEGF, что провоцирует опухолевый рост, инвазию и метастазирование. Блокируется апоптоз, вследствие поломки гена p53, что спровоцировано спонтанными мутациями, возникающими под

воздействием низкой концентрации кислорода. Гипоксическое состояние способствует развитию агрессивного фенотипа опухоли, дедифференциации ее клеток и является универсальным фактором неблагоприятного прогноза [29].

Выделяют следующие виды лечения анемии: заместительная терапия (проведение гемотрансфузий), введение эритропоэтинов и введение препаратов железа сочетано с эритропоэтинами [8].

Основная причина развития тромбоцитопении – миелосупрессия на фоне проводимой ХТ (возникает у 45–77% пациентов). Препараты, связанные с риском развития тромбоцитопении: препараты платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин), ифосфамид, митомицин-С, этопозид, гемцитабин, топотекан, доцетаксел. В развитии токсичности значение имеет предшествующая миелосупрессивная терапия (т. к. повторные курсы ХТ способствуют кумулятивному снижению числа тромбоцитов), гепатотоксичность режима, исходно низкое число тромбоцитов (<150 тыс.), проводимая лучевая терапия, опухолевая инвазия костного мозга.

Механизмами развития тромбоцитопении являются: иммунный путь (появление антител к тромбоцитам с разрушением их мембран в присутствии цитостатика); митохондриальный апоптотический путь (митохондрии вырабатывают цитохром и другие металлопротеазы, действие которых реализуется в формировании комплекса каспаз-убийц [30]; накопление тромбоцитов в селезенке вследствие повреждения печени под действием цитостатиков; ингибирование c-kit, являющегося лигандом тромбоцитарного фактора роста, вследствие чего происходит угнетение тромбоцитопоэза.

У большинства пациентов с иммунным типом тромбоцитопении число тромбоцитов быстро восстанавливается к следующему циклу ХТ, но при синусоидальном повреждении печени количество клеток нарастает медленно, в течение 2–3 лет после отмены терапии [31].

К методам лечения тромбоцитопении относятся: заместительная терапия (переливание тромбоцитарной массы), использование колониестимулирующих препаратов (интерлейкин 11 – опрелвекин или ньюмега, эльтромбопаг – револад) и проведение симптоматической терапии (гормонотерапия) [8].

Цели исследования

1. Провести анализ данных современной литературы о распространенности гематологических осложнений у больных РМЖ в процессе системного лечения и их влияния на эффективность лечения.

2. Изучить особенности изменения основных гематологических показателей в процессе адьювантного лечения РМЖ, у пациентов, получаю-

щих ПХТ в сочетании с ГКСФ.

3. Оценить эффективность применения пролонгированных КСФ (пегфилграстима) в профилактике гематологических осложнений ХТ.

Материалы и методы исследования

Литературные данные: с помощью поисковых систем обработано 4830 работ по данной теме, из них: 2310 по поводу нейтропении, 1116 – тромбоцитопении, 1404 – анемии. Для изучения выбрано 7 статей.

Ретроспективно проанализированы истории болезни 45 пациенток с РМЖ, получавших ХТ в адьювантном режиме. Все женщины в возрасте от 39 до 74 лет, из них до 40 лет – 3; 41–50 – 6; 51–60 – 23; 61–70 – 9 и старше 70 лет – 4. Средний возраст пациенток составил 53,13 лет.

На момент первичной диагностики и лечения 17 (38%) больных имели 2-ю стадию РМЖ и 28 (62%) – 3-ю.

Согласно лечебному плану все пациентки получали 4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ТС (таксотер и циклофосфамид, 75 и 600 мг/м², соответственно) с подкожным введением пегилированного колониестимулирующего фактора (пегфилграстим) через 24 часа после окончания инфузии химиопрепаратов во всех четырех циклах лечения

В исследование включались пациенты с состоянием по ECOG ≤ 2, с уровнем лейкоцитов в периферической крови ≥ 4,0×10⁹/л, гемоглобина ≥ 11,5 г/дл и тромбоцитов ≥ 150×10⁹/л. Функция почек, печени оценивалась по показателям АлТ, АсТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина и креатинина и для печеночных показателей составляла не более 2,5 верхних границ нормы (ВГН), а для креатинина не более 1,7 х ВГН.

Все пациенты были информированы о своем заболевании и использовали адекватные методы контрацепции.

Критериями исключения из исследования были: возраст пациента менее 18 или более 75 лет; наличие в на этапах лечения лучевой терапии в течение 4 недель до начала исследования; злокачественная опухоль помимо рака молочной железы; химиотерапии в течение года до начала исследования; некоторые сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, хронический запор или диарея, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, активный гепатит В либо гепатит С в анамнезе, ВИЧ-инфекция); беременность; лактация; нарушение функции печени (превышение показателей печеночной функции более чем в 2,5 х ВГН) и почек (превышение показателей креатинина более чем в 1,7 х ВГН).

Изучались такие показатели: частота развития лейкопении, анемии, тромбоцитопении; ди-

намика гематологических показателей по курсам химиотерапии; сроки восстановления гематологических показателей до нормы; эффективность применяемой профилактики лейкопении.

Лабораторные (гематологические) показатели изучались на анализаторе BC-1800 Auto Hematology Analyzer. Исследования крови проводились в 1 (перед введением химиопрепаратов), 4, 6(8) и 15 дни лечения.

Обработка результатов исследований проводилась с использованием общепринятых методов математической статистики: для количественных признаков – параметрическими методами, а

для качественных – непараметрическими.

При выполнении работы строго соблюдались требования Хельсингской декларации 1975 года и её пересмотра 1983 года.

Результаты и обсуждение

Анализ литературных данных. С помощью интерактивных поисковых систем обработано 4830 статей по данной теме, из них: 2310 по поводу нейтропении, 1116 – тромбоцитопении, 1404 – анемии. Наибольший интерес вызвали 7 статей.

Таблица 1

Мета-анализ гематологических осложнений адъювантной химиотерапии

Исследование	Препараты	Осложнения	Стадия РМЖ
Baltali E, Altundağ MK, Güler N, et al.	Доксорубин (50 мг/м ² /день, 30-мин инфузии) с последующим введением паклитаксела (200 мг/м ² /день, 3-час инфузии) каждые 3 недели.	Гематологическая токсичность – 13,3%	Метастатический
Schmid P, Krockner J, Morack G, et al.	Доксорубин (60 мг/м ²) и паклитаксел (200 мг/м ²) с 3-недельными интервалами до четырех курсов.	Нейтропения 3–4 ст. – 70%	II
Palmeri S, Leonardi V, Tamburo De Bella M, et al.	Доксорубин 50 мг/м ² , на следующий день доцетаксела 75 мг/м ² , циклы повторялись каждые 28 дней.	Нейтропения 3–4 ст. – 56,2% фебрильная нейтропения – 2,8%	III–IV
Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, et al.	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1 день и цисплатин 75 мг/м ² на 2-й день каждые 3 недели, рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (rHuG-CSF) на 4–11 день	Нейтропения 3–4 ст – 18%, фебрильная нейтропения – 2%, анемия – 4%, тромбоцитопения – 2%	Метастатический
Karachaliou N, Kouroussis Ch, Papakotoulas P, et al.	Доцетаксел 50 мг/м ² и гемцитабин 1500 мг/м ² (1 и 14 день в циклах 28 дней). Все пациенты ранее получали антрациклины, 46,6% также получали ранее таксаны.	Нейтропения 4 ст. – 10%, фебрильная нейтропения – 0% тромбоцитопения 3 ст. – 6,7%.	Метастатический
H. J. Stemmler, K. Gutschow, H. Sommer, et al.	Доцетаксел 35 мг/м ² в неделю	Нейтропения 1 ст. – 29%, 2 ст. – 11%, 3 ст. – 9%, Анемия 1 ст. – 34%, 2 ст. – 17%, Тромбоцитопения 1 ст. – 11%	Метастатический
Cresta S, Grasselli G, Mansutti M, Martoni A, et al.	Доксорубин и доцетаксел или в комбинации (60 мг/м ² каждого препарата), или чередование или последовательный приём (100 мг/м ² доцетаксел и 75 мг/м ² доксорубин) каждые 3 недели	Комбинация препаратов: нейтропения 4 ст. – 88%, инфекции 3–4 ст. – 2%, фебрильная нейтропения – 22%. Чередование препаратов: нейтропения 4 ст. – 83%, инфекции 3–4 ст. – 0%, фебрильная нейтропения – 7%. Последовательный прием: нейтропения 4 ст. – 71%, инфекции 3–4 ст. – 0%, фебрильная нейтропения – 0%.	Метастатический

Baltali E. описал, что у пациенток с метастатическим раком молочной железы, использовавших схему лечения: доксорубин 50 мг/м²/день с последующим введением паклитаксела 200 мг/м²/день гематологическая токсичность развилась у 13,3% пациентов [32], что значительно реже чем у пациенток доктора Schmid P., который использовал доксорубин 60 мг/м² и паклитаксел 200 мг/м² у пациенток с раком молочной железы на ранних стадиях, у 70% которых развилась нейтропения 3–4 ст [33].

Palmeri S. использовал схему терапии: доксорубин 50 мг/м², на следующий день доцетаксел 75 мг/м² при распространённом раке молочной железы, описал следующие осложнения: у 56,2% развилась нейтропения 3–4 ст., 2,8% – фебрильная нейтропения [34].

Cresta S. [35] при использовании доксорубина (75 мг/м²) и доцетаксела (100 мг/м²) при последовательном приеме у больных с метастатическим раком наблюдал у 71% – нейтропению 4 ст., при комбинации препаратов (60 мг/м² каждого) у 88% развилась нейтропения 4 ст., у 22% – фебрильная нейтропения, у 2% – инфекции 3–4 ст., при чередовании препаратов (доксорубин 75 мг/м² и доцетаксел 100 мг/м²) наблюдал у 83% пациентов нейтропению 4 ст., у 7% – фебрильную нейтропению.

Vassilomanolakis M. [36] больных с метастатическим раком молочной железы лечил доцетакселом 75 мг/м² и цисплатином 75 мг/м² и наблюдал у 18% нейтропению 3–4 ст., у 2% – фебрильную нейтропению, у 4% – анемию, у 2% – тромбоцитопению.

При лечении метастатического рака молочной железы Karachaliou N. использовал доцетаксел 50 мг/м² и гемцитабин 1500 мг/м² и наблюдал у 10% пациентов нейтропению 4 ст., у 6,7% – тромбоцитопению 3 ст., не зарегистрировано случаев фебрильной нейтропении [37].

H. J. Stemmler при лечении метастатического рака молочной железы использовал доцетаксел 35 мг/м² в неделю. Нейтропения 1 ст. наблюдалась у 29% пациентов, 2 ст. – 11%, 3 ст. – 9%. Анемия 1 ст. развилась у 34% больных, 2 ст. – 17%. Тромбоцитопения 1 ст. наблюдалась у 11% [38].

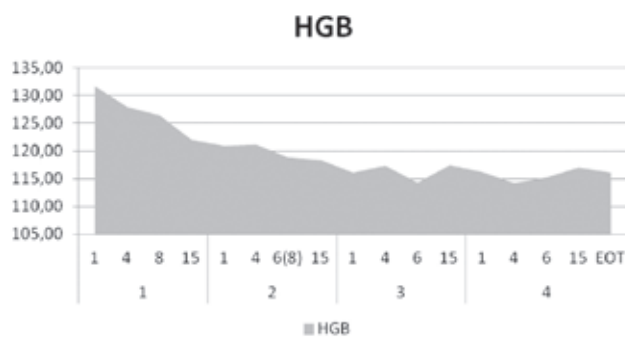


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина в зависимости от дня цикла химиотерапии

Степень гематологических осложнений, развивающихся после химиотерапии определяется фармакокинетикой и взаимодействием химиопрепаратов при комбинированном их применении, а также – костномозговым резервом. Изменить метаболизм и/или выведение препарата могут заболевания печени и почек. При одновременном приеме нескольких препаратов может наблюдаться синергизм, что также может усилить степень осложнений. Костномозговой резерв – важный момент в развитии осложнений после химиотерапии: молодые больные имеют больший резерв, поэтому у них осложнения будут менее выраженными, чем у больных старшего возраста. Важным фактором является питание больного: больные с отрицательным азотистым балансом или дефицитом в пище витамина B₁₂ более чувствительны к миелосупрессивным эффектам химиотерапии [34–40].

Результаты собственных исследований

Динамика изменения уровня гемоглобина в процессе адъювантной ПХТ РМЖ

У больных РМЖ, получивших химиотерапию в адъювантном режиме ТС, снижение уровня гемоглобина наиболее интенсивно наблюдали в течение первых двух циклов (до 11,8%). При последующих курсах уровень гемоглобина существенно не снижался ($\pm 1,8\%$) (рис. 1). Случаев снижения гемоглобина ниже 1 степени токсичности не зафиксировано.

Динамика уровня тромбоцитов в процессе адъювантной ПХТ РМЖ

Снижение уровня тромбоцитов происходило циклично, после каждого цикла, наибольшее снижение наблюдается в течение первых 7-ми дней (25,4%), с 7-го по 15-й день количество тромбоцитов сохраняется на низком уровне ($\pm 3,6\%$), восстановление показателя происходит к 21-му дню после введения ПХТ (рис. 2). Не зафиксировано случаев снижения уровня тромбоцитов ниже нижней границы нормы.

Динамика количества лейкоцитов в процессе адъювантной ПХТ РМЖ

У больных РМЖ, получивших ПХТ в адъювантном режиме ТС, применение современных

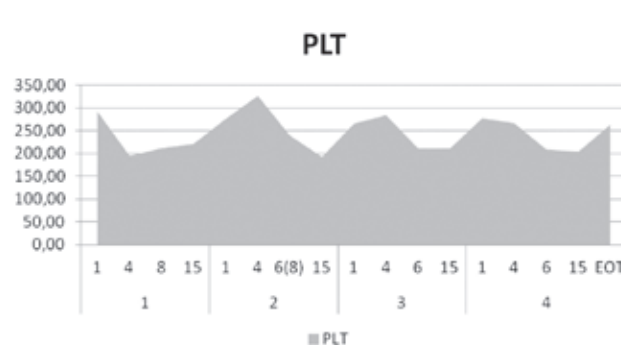


Рис. 2. Динамика изменения уровня тромбоцитов в зависимости от дня цикла химиотерапии

колониестимулирующих препаратов позволило с высокой степенью надёжности проводить профилактику лейкопении и нейтропении (>95%). Наибольшее снижение уровня нейтрофилов (иногда до 3–4 степени NCI CTC AE) происходило на 7-е сутки после ПХТ (57,3% после 1-го курса, 29,8% после 2-го и следующих) с постепенным восстановлением до начального уровня к 15-му дню после проведения инфузии химиопрепаратов (рис. 3, 4). Случаев фебрильной нейтропении не зафиксировано. Дополнительная стимуляция лейко (нейтро) поэза не требовалась.

Выводы

1. По данным литературы нейтропения, лейкопения и анемия являются наиболее часто встречающимися гематологическими осложнениями ХТ РМЖ. Критическая тромбоцитопения развивается довольно редко. Влияние гематологических осложнений химиотерапии на конечные результаты лечения (общую и безрецидивную выживаемость) изучено недостаточно.

2. У больных РМЖ, получивших адъювантную ХТ по схеме ТС в сочетании с введением че-

рез 24 часа после окончания инфузии цитостатиков пролонгированного ГКСФ (пегфилграстима) наибольшее снижение уровня лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов происходило к концу первой недели цикла (имели место случаи 3–4 степени нейтропении и 1–2 степени тромбоцитопении). Без дополнительных назначений показатели лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов постепенно восстанавливались до нормального уровня к 15–21-му дню цикла. Случаев фебрильной нейтропении не зафиксировано. Очередные курсы адъювантной ПХТ были проведены в срок. Снижение уровня гемоглобина не было критичным, наиболее интенсивно происходило в течение первых двух циклов (до 11,8%). При последующих курсах уровень гемоглобина существенно не снижался. В течение всех четырёх циклов отмечено плавное снижение уровня гемоглобина. Зависимости снижения уровня гемоглобина от дня цикла лечения не зафиксировано.

3. У больных РМЖ, получивших лечение по схеме ТС, применение современных пролонгированных ГКСФ позволяет с высокой степенью эффективности проводить профилактику лейкопении и нейтропении.

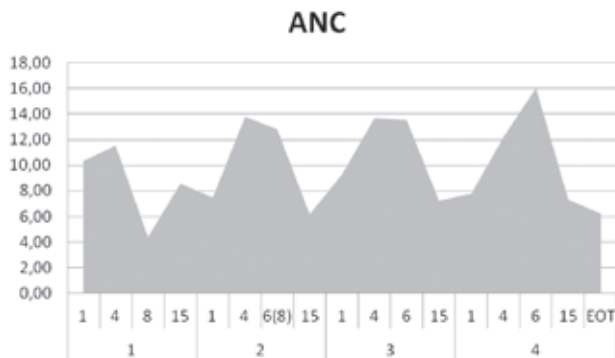


Рис. 3. Динамика количества нейтрофилов в зависимости от дня цикла химиотерапии

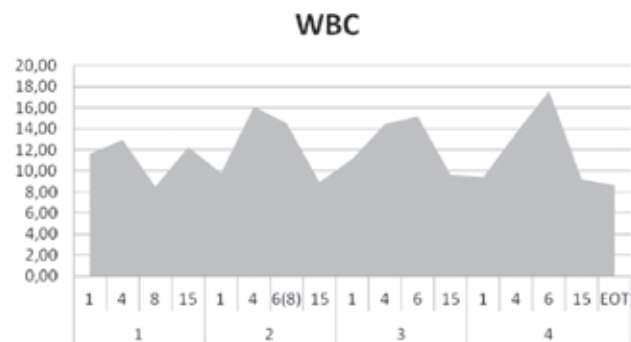


Рис. 4. Динамика количества лейкоцитов в зависимости от дня цикла химиотерапии

Список литературы

- Hortobagyi G.N. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival / G. N. Hortobagyi // Clin. Breast Cancer. – 2005. – Vol. 6, № 5. – P. 391–401.
- Практическая онкология / ФГБУ «Российский онкологический научный центр им Н. Н. Блохина»: М., 2013. – №. 15(2).
- Диагностика и лекарственная терапия первичного и метастатического РМЖ: рекомендации ESMO 2012, RUSSCO 2012, NCCN 2013 // Онкология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 141–152.
- Смолянка И. И. Системна протипухлинна терапія у хворих на рак грудної залози. Сучасні аспекти лікування / І. І. Смолянка, С. Ю. Скляр / Клин. онкология. 2012. – № 7 (3). – С. 1–5.
- Рак молочной железы / под ред. проф. В. Ф. Семиглазова. – М.: 2009. – 172 с.
- New Systemic Agents – New drugs and targets / 2010 Breast Cancer Symposium, ASCO. [электронный ресурс] – Режим доступа. – URL http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_category_abstracts_view&confID=100&subCatID=395
- Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FAC у больных со злокачественными опухолями грудной железы / И. А. Крячок, Е. М. Алексин [и др.] // Клин. онкология. – 2012 – № 7 (3) 2012. – С. 1–5.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой. – М.: Практическая медицина, 2011. – 518 с.
- Семиглазов В. Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В. Ф. Семиглазов, К. Ш. Нургазиев, А. С. Арзуманов. – Алматы, 2001. – 345 с.
- Практические рекомендации по назначению Г-КСФ с целью профилактики развития фебрильной ней-

- тропении / Практические рекомендации RUSSCO / 2013 год / <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-04.pdf>
11. Маммология: национальное руководство / под ред. В. П. Харченко, Н. И. Рожковой. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 328 с.
 12. Does the correlation between chemotherapy-induced leukopenia with response in locally advanced breast cancer exist? / *Klinika Onkologii i Radioterapii, Akademia Medyczna w Gdańsku* / <http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/rpor/article/PIIS1507136703706579/abstract>
 13. Chemotherapy induced leukopenia as a predictor of response in small cell lung cancer / Dept. of Oncology & Radiotherapy, Medical University, 80–211 Gdańsk, Poland <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804996847927>
 14. The association of hematologic changes and histological responses to preoperative chemoradiotherapy in oral cancer patients / Department ... http://cancer-therapy.org/CT/v6/A/20_Yamagata_et_al_187-192.pdf
 15. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: results from Japan Multinational Trial Organization LC00-03 / *British Journal of Cancer* (2009) 101, 1537–1542. / <http://www.nature.com/bjc/journal/v101/n9/abs/6605348a.html>
 16. Association of chemotherapy-induced leucopenia with treatment outcomes in advanced non-small-cell lung cancer cases receiving the NP regimen. // Shandong Cancer Hospital, Jinan, Shan Dong, China. // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167365>
 17. Is chemotherapy-induced neutropenia a prognostic factor in patients with ovarian cancer? // Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Asanbyeongwongil 86, Songpa-gu, Seoul, Korea. / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20423275>
 18. Ramer N. E. Impact of chemotherapy induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review / N. E. Ramer, S. T. Krishnasu // *J. Hematological Malignancies*. – 2012. – Vol. 2, – № 3. / <http://www.sciencedirect.com/journal/index.php/jhm>
 19. Claire Marsh. Adult neutropenic sepsis guidelines / Claire Marsh, Tim Iveson, Alison Milne // Central South Coast. Cancer network. – 2010. – P. 1–17.
 20. First-cycle risk of severe and febrile neutropenia in cancer patients receiving systemic chemotherapy / Jeffrey Crawford, Debra Wolff [et al.] // *J. Supportive Oncology*. – 2005. – Vol. 3, № 2, Suppl. 1 – P. 52–53.
 21. Chemotherapy-induced neutropenia: important new data to guide nursing assessment and management / *Advanced studies in nursing*. – 2006. – Vol. 4, N 2. – P. 21–25.
 22. Варлан Г. В. Роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в профилактике и лечении фебрильной нейтропении / Г. В. Варлан, И. Н. Петухова // *Сибирский онкологический журнал*: 2009. – 1, N 31. – С. 56 – 63.
 23. Кудряшова Л. Н. Международные рекомендации по применению эритропоезинов в онкологии (обзор литературы) / Л. Н. Кудряшова // *Креативная онкология и хирургия: электронный науч.-практ. журн.* – 2013. – <http://eoncolog.com/mezhdunarodny-e-rekomendatsii-po-prime>
 24. Goldride A. Anemia is a common, but neglected complication of adjuvant chemotherapy for early breast cancer / A. Goldride, A. Olivotto // *Current Oncology*. – 2007. – Vol. 14, N 6. – P. 227–232.
 25. Dubsy P. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse free survival of premenopausal primary Breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/metotrexate/5fluoruracil chemotherapy / P. Dubsy // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – Vol. 1, N 7. – P. 2082–2087.
 26. Young C. Anemia and fatigue: commonly neglected complications of chemotherapy / C. Young // *NE Oncology Issue*. – 2006. – http://www.newevidence.com/oncology/entries/Anemia_and_Fatigue_Commonly_Neglected/
 27. Птушкин В. В. Анемия в онкологии, подходы к лечению / В. В. Птушкин // *Соврем. онкология*. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 14–18.
 28. Dicato M. Anemia in cancer / M. Dicato, L. Plawny, M. Diederich // *Annals of oncology. :Educational Book of the 35th ESMO Congress Milan, Italy 8–12 October 2010*. – P. 167–172
 29. Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных / А. В. Новик // *Практическая онкология*. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 131–140
 30. Signore M. Chemotherapy induced derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factors / M. Signore, D. Martinetti // *Cancer research*. – 2007. – Vol. 67, N 10. – P. 4767–4773.
 31. Oxaliplatin related thrombocytopenia / D. L. Jardim, C. A. Rodrigues, Y. A. S. Novis [et al.] // *Ann. Oncol.*: 2012. – Vol. 23, N 8. – P. 1937–1942
 32. Paclitaxel and doxorubicin combination in the first-line treatment of metastatic breast cancer/ E. Baltali, M. K. Altundağ, N. Güler [et al.] // *Tumori*. 2002. – Vol. 88, N 3. – P. 200–203.
 33. Primary chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in patients with early breast cancer: final results of a multicenter phase II study/ P. Schmid, J. Krocker, G. Morack [et al.] // *J. Cancer Research Clin. Oncol.* – 2004 – Vol. 130, N 11 – P. 657–663.
 34. Doxorubicin-docetaxel sequential schedule: results of front-line treatment in advanced breast cancer / S. Palmeri, V. Leonardi, M. Tamburo De Bella [et al.] // *Oncology*. – 2002 – Vol 63, N 3. – P. 205–12.
 35. A randomized phase II study of combination, alternating and sequential regimens of doxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy for women with metastatic breast cancer. / S. Cresta, G. Grasselli, M. Mansutti [et al.] // *Ann Oncol*. – 2004 – Vol. 15, N 3. – P. 433–9.
 36. First-line chemotherapy with docetaxel and cisplatin in metastatic breast cancer / M. Vassilomanolakis, G. Koumakis, V. Barbounis [et al.] // *Breast*. – 2005. – Vol. 14, N 2, P. 136 – 141.
 37. A multicenter phase II trial of docetaxel plus gemcitabine as salvage treatment in anthracycline- and taxane-pretreated patients with metastatic breast cancer / N. Karachaliou, Ch. Kouroussis, P. Papakotoulas [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2012. – Vol. 69, N 5. – P. 1345–1352.
 38. M. Malekmohammadi, Ch. Kentenich, R. Forstpointner, S. Geuenich, J. Bischoff, W. Hiddemann & V. Heinemann Weekly docetaxel (Taxotere®) in patients with metastatic breast cancer / H. J. Stemmler, K. Gutschow, H. Sommer [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12, N 10. – P. 1393–1398.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2015 р.

І. М. Бондаренко, М. І. Ходжуж, А. І. Асєєв, М. Х. Ельхажж, В. Ф. Завізіон, А. В. Кунік, В. П. Бобух, А. С. Скляр, С. І. Черненко, М. Б. Завізіон, А. А. Суховерша, М. В. Артеменко, Л. Т. Артюшенко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПЕРСОНІФІКОВАНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Проведення хіміотерапії раку молочної залози (РМЗ) збільшує показники виживаності пацієнтів за умови дотримання дозоінтенсивності лікування. Гематологічні ускладнення (анемія, тромбоцитопенія, лейко- і нейтропенія) є найбільш частою причиною дострокової зупинки поліхіміотерапії (ПХТ).

Метою дослідження було: провести аналіз даних сучасної літератури про поширеність гематологічних ускладнень у хворих на РМЗ в процесі системного лікування та їх впливу на ефективність лікування; вивчити особливості зміни основних гематологічних показників в процесі ад'ювантної ПХТ у пацієнтів з РМЗ; оцінити ефективність застосування пролонгованих КСФ (пегфілграстіма) у профілактиці гематологічних ускладнень ХТ.

Матеріали та методи. Було оброблено 4830 наукових робіт з даної теми; ретроспективно проаналізовані історії хвороби 45 пацієнток з РМЗ, які отримували ХТ в неoad'ювантному режимі за схемою таксотер + циклофосфан з підшкірним введенням пегілірованого колонієстимулюючого фактору (пегфілграстім) через 24 години після закінчення інфузії хіміопрепаратів. Були вивчені показники частоти розвитку ускладнень, динаміки гематологічних показників, терміни відновлення показників крові та ефективності різних схем профілактики та лікування ускладнень.

Результати і обговорення. За даними більшості світових досліджень, відповідь пухлини і показники виживаності поліпшуються у пацієнтів, які мають гематологічні ускладнення в процесі системного лікування. Згідно власних отриманих результатів, найбільш інтенсивне зниження рівню гемоглобіну (до 11,8%) відбувається протягом перших двох циклів лікування. Динаміка показників тромбоцитів носить циклічний характер, найбільше зниження спостерігається протягом перших 7-ми днів (-25,4%), відновлення показника відбувається до 21-го дня після введення ПХТ. Найбільш виражене зниження рівня нейтрофілів відбувається на 7-у добу після ПХТ (-57,3% після 1-го курсу, -29,8% після 2-го і наступних) з поступовим відновленням до початкового рівня до 15-го дня після проведення інфузії хіміопрепаратів.

Висновки. Застосування сучасних колонієстимулюючих факторів дозволяє з високим ступенем ефективності проводити профілактику лейкопенії і нейтропенії.

Ключові слова: рак молочної залози, поліхіміотерапія, гематологічні ускладнення.

I. N. Bondarenko, M. I. Hodzhuzh, A. I. Aseyev, M. H. Elhazhzh, V. F. Zavizion, A. V. Kunik, V. P. Bobuh, A. S. Sklar, S. I. Chernenko, M. B. Zavizion, A. A. Suhoversha, M. V. Artyomenko, L. T. Artyushenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

MODERN APPROACHES TO PREVENTION HEMATOLOGICAL PERSONIFIED COMPLICATIONS IN BREAST CANCER CHEMOTHERAPY

Chemotherapy for breast cancer increases the survival of patients as long as dose intensity of treatment is observed. Hematologic complications (anemia, thrombocytopenia, leukopenia and neutropenia) are the most common cause of preschedule stop of polychemotherapy.

The objectives of our study were: to analyze the data of contemporary literature on the incidence of hematological complications in patients with breast cancer during systemic treatment and their impact on the effectiveness of treatment; study features of major changes in hematological parameters in the process of adjuvant polychemotherapy in patients with breast cancer; to evaluate the efficacy of prolonged CSF (pegfilgrastim) in the prevention of hematological complications during CT.

Materials and methods. We have processed 4,830 scientific papers on this topic; retrospectively

analyzed the medical records of 45 patients with breast cancer who received chemotherapy in the neoadjuvant scheme taxotere+cyclophosphamide with subcutaneous administration of pegylated-colony stimulating factor (pegfilgrastim) 24 hours after the end of the infusion of chemotherapy. We studied incidence rates of complications, the dynamics of hematological parameters, recovery times of blood parameters and the effectiveness of different prevention and treatment of complications.

Results and discussion. According to the global studies tumor response and survival improves in patients who have hematological complications during systemic treatment. According to the obtained results, the most intensive decrease in hemoglobin levels (up to 11,8%) occur within the first two cycles of treatment. Dynamics of parameters of platelets is cyclical in nature, the greatest decrease was observed during the first 7 days (-25,4%), the recovery index occurs on the 21st day after the introduction of polychemotherapy. The most pronounced decrease in neutrophils occurs on the 7th day after polychemotherapy (-57,3% after the 1st course, -29,8% after the 2nd and following), with a gradual reduction to the initial level by the 15th day after the infusion of chemotherapy.

Conclusions. The application of modern growth factors allows a high degree of efficiency to carry out prevention of leukopenia and neutropenia.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, hematologic complications.