

DOI 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-209-212

УДК: 616-006.66; 616-035.1; 616-08-06

Прохач А. В., Бондаренко І. М., Завізіон В. Ф.

**ВПЛИВ НЕЙТРОПЕНІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗУ» (м. Дніпро)**

anna.kunyk@gmail.com

Робота виконана в рамках науково-дослідницької теми кафедри онкології та медичної радіології «Удосконалення персоніфікованих методів системного лікування з врахуванням їх клінічних та молекулярно-генетичних характеристик», № державної реєстрації 0117U003384.

Вступ. Нейтропенія – найбільш часте гематологічне ускладнення хіміотерапії (ХТ), обумовлене ураженням гранулоцитарного ланцюга кровотворення. В останні роки підвищується інтерес до вивчення впливу нейтропенії на виживання пацієнтів з солідними пухлинами в процесі хіміотерапії. Деякі публікації демонструють позитивний вплив нейтропенії, асоційованої з введенням цитостатиків, на результати лікування [1,2,3,8,10-12]. Інші ж дослідження заявляють про відсутність подібного впливу, або ж про негативні ефекти [1,7,9]. Так, у 2010 році в рандомізованих дослідженнях було доведено, що п'ятирічна безрецидивна виживаність у жінок з раком молочної залози 2-3 стадій, які отримують неoad'ювантне лікування в режимі епірубіцин + циклофосфан ± 5-фторурацил ± доцетаксел склала 97% в разі фіксації випадків нейтропенії, проти 64% в разі відсутності нейтропенії [10].

При цьому, у 2009 році в рандомізованому дослідженні було опубліковано результати, згідно з якими у пацієнтів з операбельними стадіями раку молочної залози при розвитку нейтропенії в процесі хіміотерапії загальна виживаність була нижче, ніж в разі відсутності гематологічних ускладнень (51% проти 66%) [6].

Роккони Р.П. припустив, що нейтропенія в процесі хіміотерапії – сурогатний маркер виявлення загибелі «стовбурових клітин» раку, які відповідають за метастазування пухлини, активацію антиапоптотичних механізмів в пухлині і оновленні клітинного складу новоутворення. У процесі спеціального лікування гинуть диференційовані клітини раку, а стовбурові клітини в подальшому стають джерелом рецидивів захворювання [5].

Згідно з іншими теоріями, в генетичному коді людини присутні одиничні нуклеотидні поліморфізми, які призводять до відмінностей у фармакокінетиці лікарських речовин [4]. Цей же феномен пояснює розвиток лейкопенії в процесі лікування і відмінності виживання пацієнтів з гематологічною токсичністю і без неї. Таким чином, питання щодо наявності взаємозв'язку поміж наявністю нейтропенії, ступенем її вираженості та відповіддю пухлини на лікування залишається відкритим.

Мета дослідження. Визначити вплив нейтропенії на ефективність системного лікування хворих на рак молочної залози та оцінити показники загальної та безрецидивної виживаності хворих в залежності від наявності у них нейтропенії в процесі терапії.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 110 хворих із морфологічно верифікованим діагнозом раку молочної залози. Усі пацієнти отримували спеціальне лікування на базі КЗ «ДМБКЛ № 4» ДОР» м. Дніпропетровська за період з 2009 по 2013 рр. згідно національних стандартів лікування та з урахуванням міжнародних стандартів ESMO (European Society of Medical Oncology) та ASCO (American Society of Clinical Oncology). Усі хворі отримували курси хіміотерапії з приводу раку молочної залози за схемою таксани + антрацикліни 1 раз на 3 тижні внутрішньовенно. У пацієнток розвивалися очікувані ускладнення системного лікування.

Середній вік хворих в дослідженні становив $54,9 \pm 1,3$ років. Мінімальний вік було встановлено – 29,1 року, максимальний – 81,5. При цьому, середній вік на момент встановлення діагнозу становив $48,9 \pm 1,1$ років. На момент встановлення діагнозу хворі мали наступні стадії: у 10,9% пацієнток було виявлено першу стадію захворювання; у 30,9% – другу стадію; у 22,7% – 3 стадію та у 35,5% – четверту стадію раку.

Використовувалися клінічні, лабораторні методи дослідження.

Впродовж дослідження ми реєстрували частоту гематологічних ускладнень на кожному курсі лікування, включно до 9 курсу ПХТ. Визначалися наступні показники: загальний аналіз крові 1 раз на тиждень, у випадку виникнення лейкопенії – 1 раз на добу до нормалізації показників крові; біохімічний аналіз крові із визначенням печінкового, ниркового комплексів 1 раз на тиждень. Реєструвалася кількість випадків фебрильної нейтропенії, інших інфекційних ускладнень, наявність відстрочок у проведенні курсів ПХТ.

КТ (комп'ютерна томографія) проводилася 110 хворим у 8 тижнів з оцінкою об'єктивних результатів лікування відповідно до критеріїв RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ступені гематологічної токсичності оцінювали за критеріями NCI CTC.

Статистичні розрахунки виконувалися за допомогою пакету програм Statistica 6.1 for Windows. Аналіз віддалених результатів лікування тематичних хворих проводився з використанням інтервального методу побудови таблиць дожиття «lifetable», і кривих виживання Каплана-Мейєра.

Результати дослідження та їх обговорення.
Динаміка показників гемограми у тематичних хворих під впливом лікування наведена у таблиці.

теризують відмінності в найближчому і віддаленому періоді відповідно.

При оцінці показників загального виживання па-

Таблиця.

Зміни в гемограмі у хворих (рівень нейтрофілів) впродовж 9 курсів хіміотерапії (в % до загальної кількості хворих або $M \pm m$)

Показник	Курс хіміотерапії									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Загальна кількість хворих	110	110	110	103	96	93	83	83	77	
Нейтрофіли	норма	21,8	21,8	34,5*	34,0*	38,5*	48,4*	34,9*	34,9*	35,1*
	нейтропенія 1-2 ст.	27,3	30,0	28,2	33,0	31,3	18,3	39,8	32,5	27,3
	нейтропенія 3-4 ст.	50,9	48,2	37,3*	33,0*	30,2*	33,3*	25,3*	32,5*	37,6*
	у середньому ($M \pm m$), $10^9/л$	1,71 \pm 0,18	1,66 \pm 0,13	1,89 \pm 0,18	1,87 \pm 0,20	2,04 \pm 0,24	2,15 \pm 0,19	1,90 \pm 0,16	1,79 \pm 0,17	1,81 \pm 0,19

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з 1 курсом.

Нейтропенія на 1 курсі хіміотерапії реєструвалася у 86 (78,2%) пацієнтів, в тому числі нейтропенія 1-2 ст. – у 30 (27,3%), 3-4 ст. – у 56 (50,9%) пацієнтів. Починаючи з 3 курсу ПХТ, кількість реєстрованих нейтропеній, передусім 3-4 ст., вірогідно зменшилась ($p < 0,05$). На 6 курсі хіміотерапії кількість реєстрованих нейтропеній була на 26,6% ($p < 0,001$), а на 9 курсі – на 13,3% ($p < 0,05$) менше, ніж на 1 курсі терапії цистостатиками.

Наступний етап дослідження був присвячений виявленню кореляційного зв'язку поміж вивченими факторами та їх впливом на відповідь пухлини після 3, 6, 9 курсів лікування. Для зручності статистичної обробки, наявність змін фактору мало значення «1», відсутність – «0».

Встановлено, що на результати системної терапії здійснюють вплив показники лейкоцитів та нейтрофілів, як однієї з їх фракцій. Відсутність нейтропенії в процесі лікування призводить до гіршої відповіді пухлини на терапію (коефіцієнти кореляції дорівнювали $r_s = -0,431^*$ ($p < 0,01$) та $r_s = -0,324^*$ ($p < 0,01$) по результатам КТ після 3 і 6 курсів терапії). Водночас, нормалізація показника нейтрофілів в день проведення курсу ПХТ, як фактор, що дозволяє провести введення препаратів, є маркером ліпшого прогнозу. Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнювали $r_s = +0,343$ ($p < 0,01$) і $r_s = +0,351$ ($p < 0,01$) по результатам КТ після 3 і 6 курсів терапії. При аналізі впливу вираженості нейтропенії на результати системної терапії, визначено, що нейтропенія 3-4 ступеню корелює з гіршою відповіддю пухлини на ХТ (коефіцієнти кореляції дорівнювали $r_s = -0,365^*$ ($p < 0,01$), $r_s = -0,419^*$ ($p < 0,01$) та $r_s = -0,288^*$ ($p < 0,01$) по результатам КТ після 3, 6 і 9 курсів терапії).

Аналіз віддалених результатів лікування тематичних хворих в різних групах проводився з використанням методики побудови кривих виживання (або безрецидивного періоду) Каплана-Мейера. Для характеристики середнього рівня тривалості життя розраховувалася медіана виживаності (Me) як момент часу, до якого доживає половина (50%) сукупності, і інтерквартильний розмах (25%; 75% перцентилі). Достовірність відмінностей кривих виживання в клінічних групах оцінювалася за критеріями Гехана-Вілкоксона (GWT) і логранговому (LRT), які харак-

теризують відмінності в найближчому і віддаленому періоді відповідно. При оцінці показників загального виживання пацієнтів з моменту початку лікування за обраною схемою після 6 курсів терапії було визначено, що у жінок з нейтропенією в процесі лікування медіана виживання була в 1,61 разу вища, ніж у пацієнток без гематологічної токсичності – 27,98 (17,68; 70,78) міс. проти 17,36 (12,76; 38,14) міс. ($p < 0,05$ за критерієм GWT, $p = 0,145$ за критерієм LRT) (**рис. 1**).

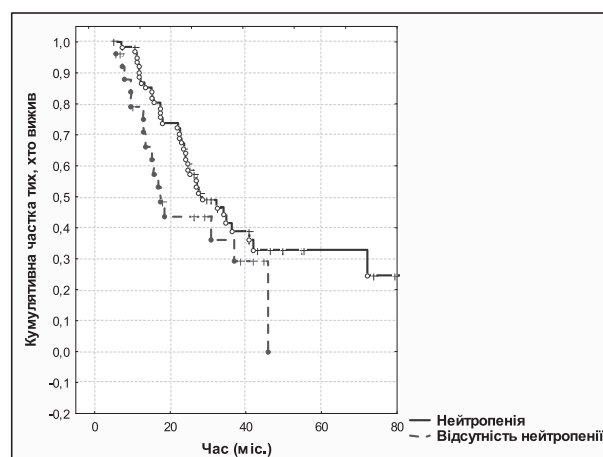


Рис. 1. Загальні показники виживання хворих на рак молочної залози з моменту початку лікування в залежності від наявності / відсутності нейтропенії на курсі ХТ (в міс.).

При аналізі медіани загальної виживаності в залежності від наявності/відсутності нейтропенії від моменту початкової постановки діагнозу раку не виявлено вірогідної різниці. Так, медіана виживаності в групі жінок з нейтропенією становила 5,6 (3,0; 9,0) років порівняно з 7,2 (4,0; 9,6) роками в групі хворих без нейтропенії ($p = 0,213$ за GWT, $p = 0,464$ за LRT).

Аналіз показників безрецидивної виживаності показав, що у пацієнток з нейтропенією показники безрецидивної виживаності від початку лікування склали 13,47 (9,22; 17,74) міс. проти 11,27 (6,18; 13,48) міс. у жінок без зниження показників нейтрофілів в процесі хіміотерапії ($p < 0,05$ за критерієм GWT, $p = 0,090$ за критерієм LRT).

Враховуючи виявлені на попередньому етапі вірогідні кореляції щодо негативного впливу вираженості нейтропенії на результати лікування, нами були проаналізовані показники загальної та безрецидив-

ної виживаності в залежності від ступеню нейтропенії у хворих. Як легкий рівень гематологічної токсичності вважалося зниження показника нейтрофілів у крові 1-2 ступеня, а важкий – 3-4 ступеня (рис. 2).

Після проведення 6 курсів поліхіміотерапії у хворих, що мали легку ступінь нейтропенії, медіана загальної виживаності склала 41,35 (25% – 27,04) міс. (рис. 2), а безрецидивна виживаність – 15,92 (12,83; 22,81) міс. У жінок, у яких в процесі хіміотерапії спостерігалася тяжка нейтропенія 3-4 ступеню медіана загальної виживаності була 18,15 (12,22; 24,04) міс. (рис. 2) та безрецидивної виживаності 9,82 (5,93; 13,10) міс.

Таким чином, за наявності нейтропенії легкого ступеню показник загальної виживаності в 2,28 разів більший порівняно з хворими, у яких виникає більш виражене зниження показників гранулоцитів ($p < 0,001$ за критерієм GWT, $p < 0,001$ за критерієм LRT). Аналогічно, показник безрецидивної виживаності у пацієнок з нейтропенією 1-2 ступеню в 1,62 рази більший, ніж у хворих з нейтропенією 3-4 ступеню ($p < 0,001$ за GWT, $p < 0,001$ за LRT).

На нашу думку, розвиток нейтропенії 1-2 ступеню є показником ефективного впливу цитостатичних засобів на клітини пухлини та є прогностичним маркером ліпших результатів лікування і прогнозу. Проте, у випадках, коли розвиваються важкі, персистуючі агранулоцитози, гематологічна токсичність є показником не стільки ефективності лікування, скільки токсичної дії хіміотерапевтичних агентів на організм пацієнтів, що призводить до нарощування ендогенної інтоксикації. Таким чином, в тих випадках, коли розвиваються важка нейтропенія, це є показником негативної дії хіміотерапії на хворого.

Висновки. Встановлено, що нейтропенія в процесі лікування більш виражена на перших курсах терапії. В процесі збільшення загальної кількості курсів

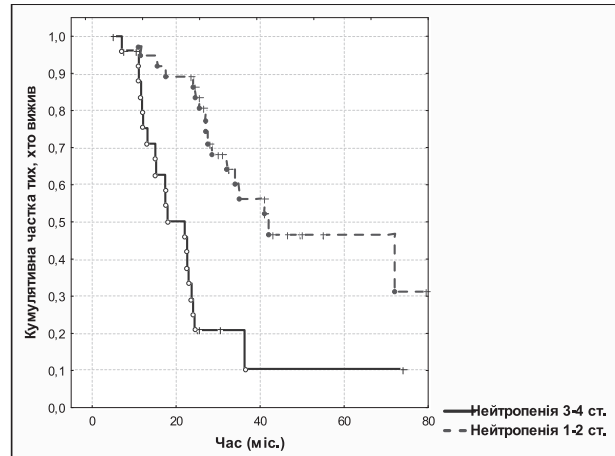


Рис. 2. Показники загальної виживаності (від початку лікування) у хворих на рак молочної залози з нейтропенією різного ступеня після 6 курсів хіміотерапії.

ПХТ, частота нейтропенії знижується. У разі наявності нейтропенії 1-2 ступеню впродовж перших шості курсів хіміотерапії показники загальної виживаності в 2,28 разів ($p < 0,001$), а безрецидивної виживаності в 1,62 рази більші ($p < 0,001$), ніж у хворих, які мали нейтропенією 3-4 ступеню. Крім того, у хворих з нейтропенією легкого ступеню показник загальної виживаності в 2,38 разів більший ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які не мали нейтропенії в процесі терапії.

Перспективи подальших досліджень. Виявлено різнонаправлений вплив нейтропенії легкого та важкого ступенів на ефективність лікування хворих на рак молочної залози. Це зумовлює необхідність пошуку патофізіологічних засобів профілактики та лікування даного виду ускладнення, що дозволить ефективно усувати у хворих важкі прояви гематотоксичності при збереженні ефективності хіміотерапії.

Література

1. Prokhach A.V. Vliyaniye gematologicheskikh oslozhneniy na effektivnost' sistemnoy terapii raka molochnoy zhelezy / A.V. Prokhach // Medichnii perspektivi. – 2016. – Vipusk XXI, tom 2. – S. 74-77.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga // American Cancer Society. – 2015. – Available online Notificaciyn de salida. – 2015. – P. 9-11.
3. Chemotherapy-induced leukopenia as a predictor of response in small cell lung cancer / A. Huang, M. Ma, B. Jin, B. Han // Dept. of Oncology & Radiotherapy, Medical University // J Clin Exp Med. – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 5241-5248.
4. Chemotherapy-induced neutropenia does not correlate with DNA repair gene polymorphisms and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer patients / V. Iranzo, R. Sirera, R.M. Bremnes [et al.] // Clin Lung Cancer. – 2011. – Vol. 12. – P. 224-230.
5. Chemotherapy-related myelosuppression as a marker of survival in epithelial ovarian cancer patients / R.P. Rocconi, K.S. Matthews, M.K. Kemper [et al.] // Gynecol Oncol. – 2008. – Vol. 108. – P. 336-341.
6. Escander R.N. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review / R.N. Escander; Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California at Ir. // Journal of Hematological Malignancies. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 63-73.
7. Is chemotherapy-induced neutropenia a prognostic factor in patients with ovarian cancer? / J.J. Kim [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2010. – Vol. 89 (5). – P. 623-628.
8. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy / K. Shitara, K.I. Matsuo [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. – 2011. – Vol. 68. – P. 301-307.
9. Modest reductions in dose intensity and drug-induced neutropenia have no major impact on survival of patients with non-small cell lung cancer treated with platinum-doublet chemotherapy / A.T. Brunetto, C.P. Carden, J. Myerson [et al.] // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5, № 9. – P. 1397-1403.
10. Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline- based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer / M. Ishitob, Y. Komoike, K. Motomura [et al.] // Oncology. – 2010. – Vol. 78. – P. 213-219.
11. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer / Y. Han [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2011. – Vol. 131 (2). – P. 483-490.
12. The association of hematologic changes and histological responses to preoperative chemoradiotherapy in oral cancer patients / Kenji Yamagata, Kojiro Onizawa, Toru Yanagawa, Hiroshi Yoshida // Cancer Therapy. – 2008. – Vol. 6. – P. 187-192.

ВПЛИВ НЕЙТРОПЕНІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Прохач А. В., Бондаренко І. М., Завізіон В. Ф.

Резюме. В останні роки підвищується інтерес до вивчення впливу нейтропенії на виживання пацієнтів з солідними пухлинами в процесі хіміотерапії. Проведено дослідження частоти розвитку нейтропенії в процесі системного лікування хворих на метастатичний рак молочної залози. Визначено, що більшість випадків зниження рівню нейтрофілів припадає на перші курси хіміотерапії. Визначено наявність негативного кореляційного зв'язку поміж розвитком важкого агранулоцитозу та результатами лікування пацієнток, та наявність позитивного впливу легких ступенів нейтропенії на відповідь пухлини в процесі терапії. Аналіз віддалених показників загальної та безрецидивної виживаності довів, що у разі наявності нейтропенії 1-2 ступеню впродовж хіміотерапії показники загальної та безрецидивної виживаності вірогідно в 1,62-2,28 рази більші, ніж у хворих, які мали нейтропенію 3-4 ступеню.

Ключові слова: нейтропенія, рак молочної залози, хіміотерапія.

ВЛИЯНИЕ НЕЙТРОПЕНИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Прохач А. В., Бондаренко И. М., Завизион В. Ф.

Резюме. В последние годы повышается интерес к изучению влияния нейтропении на показатели выживания пациентов с солидными опухолями в процессе химиотерапии. Проведено исследование частоты развития нейтропении в процессе системного лечения больных метастатическим раком молочной железы. Определено, что большинство случаев снижения уровня нейтрофилов приходится на первые курсы химиотерапии. Определено наличие отрицательной корреляционной связи между развитием тяжелого агранулоцитоза и результатами лечения пациенток, и наличие положительного влияния легких степеней нейтропении на ответ опухоли в процессе терапии. Анализ отдаленных показателей общей и безрецидивной выживаемости показал, что при наличии нейтропении 1-2 степени в течение химиотерапии показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно в 1,62-2,28 раза больше, чем у больных, имевших нейтропению 3-4 степени.

Ключевые слова: нейтропения, рак молочной железы, химиотерапия.

THE EFFECT OF NEUTROPENIA ON THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

Prokhach A. V., Bondarenko I. N., Zavizion V. F.

Abstract. In recent years, interest in studying the effect of neutropenia on survival rates of patients with solid tumors during chemotherapy has been increasing. Some publications demonstrate the positive effects of neutropenia associated with the administration of cytostatics, on the results of treatment. Other studies claim that there is no such effect, or negative effects. Thus, the question of the relationship between the presence of neutropenia, its degree of severity and the response of the tumor to treatment remains open.

The goal was to study the effect of neutropenia on the effectiveness of systemic treatment of breast cancer patients and to evaluate the rates of overall and non-recurrent survival of patients, depending on the presence of neutropenia during the therapy. The study involved 110 patients with a morphologically verified diagnosis of breast cancer. All patients received chemotherapy for breast cancer according to taxan + anthracycline scheme once every 3 weeks intravenously. The patients developed the expected complications of systemic treatment. We used clinical, laboratory methods of investigation.

It was found that neutropenia on the first course of chemotherapy was registered in 78,2% of patients, including neutropenia 1-2 st. – 27,3%, 3-4 st. – in 50,9% of patients. Since the 3rd course of chemotherapy, the number of registered neutropenia, primarily 3-4 st., has decreased.

It was established that the results of systemic therapy are influenced by the parameters of leukocytes and neutrophils, as one of their fractions. The absence of neutropenia in the treatment process leads to a worse response of the tumor to therapy on CT results after 3 and 6 courses of therapy. At the same time, the normalization of the neutrophil count on the day of conducting the course of chemotherapy, as a factor allowing the introduction of drugs, is a marker for better prognosis.

In assessing the overall survival rates of patients since the start of treatment according to the chosen pattern after 6 courses of therapy, it was determined that in women with neutropenia in the process of treatment, the median survival was 1.61 times higher than in patients without hematologic toxicity.

After conducting 6 courses of polychemotherapy in patients with a slight degree of neutropenia, the median of overall survival was 41.35 months, and non-recurrent survival rate was 15.92 months. In women who had a severe neutropenia of 3-4 degrees of median total survival in the process of chemotherapy was 18.15 months and non-recurrent survival rate of 9.82 months.

Thus, in the presence of light-weight neutropenia, the overall survival rate is 2.28 times greater than that in patients with a more pronounced decrease in granulocyte parameters. Similarly, the rate of non-recurrent survival in patients with neutropenia 1-2 degrees is 1.62 times higher than in patients with grade 3-4 neutropenia.

Keywords: neutropenia, breast cancer, chemotherapy.

Рецензент – проф. Баштан В. П.
Стаття надійшла 19.10.2017 року