

Застосування філгратиму в разі неoad'ювантної поліхіміотерапії раку грудної залози

І.Ф. Хурані¹, О.Я. Какар'якіні¹, П.Я. Одарченко², І.В. Мацішевська², П.Ю. Шнайдерман², С.П. Шевня², Т.В. Ткачук¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

²Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Робота присвячена оцінюванню протекторного впливу колонієстимулювального фактора філгратиму при неoad'ювантній поліхіміотерапії (НАХТ) за схемами ФАС та ТАС.

Показано, що профілактичне призначення філгратиму в дозі 5 мг/кг 1 раз на день протягом 5–7 днів призводить до суттєвого зменшення гематологічної і гастроінтестинальної токсичності НАХТ, попереджаючи розвиток фібрильної нейтропенії і зменшуючи нейтропенію III стадії майже в 1,7 разу, тромбоцитопенію – вдвічі, анемію – в 2,9 разу. Застосування філгратиму значно зменшує відсоток стоматитів, володіє антиеметичним ефектом. Більш виражений терапевтичний ефект філгратим проявив у хворих, які отримували хіміотерапію за схемою ФАС.

Ключові слова: рак грудної залози, неoad'ювантна поліхіміотерапія, філгратим.

Незважаючи на підвищення інформованості населення і якості ранньої діагностики раку грудної залози (РГЗ), місцево-поширений рак зустрічається в Україні досить часто і становить серед уперше виявленого 20–24%, що потребує все більш частого застосування неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) [6]. Все частіше НАХТ застосовують у хворих з операбельними пухлинами грудної залози. Зменшуючи розміри первинної пухлини, НАХТ дозволяє збільшити відсоток органозберігальних операцій [3, 7]. НАХТ дозволяє оцінити відповідь пухлини на хіміопрепарат, що може впливати на вибір варіанта ад'ювантної терапії. Від успішності НАХТ залежить подальша програма комбінованого та комплексного лікування і, в решті, загальний ефект лікування [2].

Шляхи підвищення ефективності НАХТ РГЗ передбачають як розроблення нових схем, так і інтенсифікацію існуючих хіміотерапевтичних режимів. Але застосування сучасних ефективних засобів НАХТ часто призводить до збільшення токсичних ефектів, особливо таких, як гастроінтестинальні ускладнення, які складають до 95,4% випадків, ускладнення з боку печінки, що виникають у 17,2% хворих під час або відразу після проведення хіміотерапії, зростання гематологічної токсичності, що інколи змушує знижувати дозу препарату або на тривалий термін переривати лікування. У 19,5% пацієнтів мукозити та стоматити можуть виникати внаслідок розвитку нейтропенії. У цих випадках стоматити вдається подолати у результаті застосування колонієстимулювальних факторів росту [1, 4].

Ми вирішили дослідити ефективність колонієстимулювального фактора філгратиму при його профілактичному призначенні.

Мета дослідження: оцінити протекторний ефект філгратиму при різних режимах НАХТ у хворих на РГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 97 пацієнок з II–III стадіями РГЗ, які знаходились на лікуванні у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері в 2012–2013 рр. Середній вік хворих склав 47,6±7,3 року.

Пацієнтки розподілилися таким чином: контрольну групу (n=29) склали пацієнтки, які лікувались із застосуванням схеми ФАС (ендоксан – 500 мг/м², доксорубіцин – 50 мг/м², флуорацил – 500 мг/м²); дослідна група I (n=36) – пацієнтки, які лікувались за схемою ФАС і отримували з 3-го дня від початку циклу, протягом 7 днів, підшкірно, колонієстимулювальний фактор (філгратим) в дозі 5 мг/кг 1 раз на добу. Дослідна група II (n=32) – пацієнтки отримували НАХТ за схемою ТАС (доцетаксел – 75 мг/м², доксорубіцин – 50 мг/м², ендоксан – 500 мг/м²) і філгратим в дозі 5 мг/кг 1 раз на добу. Усі хворі отримали 6 циклів НАХТ з інтервалом 3 тиж.

Філгратим призначали профілактично, враховуючи високий ризик розвитку фебрильної нейтропенії при даних схемах. Введення філгратиму припиняли після нормалізації показників нейтрофільних гранулоцитів у крові. Однак обов'язково проводили подальший гематологічний контроль ще протягом 3–5 днів після останнього введення філгратиму.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінювання поширеності пухлинного процесу визначили стадію відповідно до міжнародної клінічної класифікації TNM. У дослідження були включені пацієнтки з T₂₋₃N₁₋₂M₀ (табл. 1).

Основну частину склали хворі з IIВ стадією захворювання 72 особи – 74,2±2,7%. З них у контрольній групі – 20 хворих – 68,9±2,7%, у I дослідній групі 27 пацієнок – 75,0±3,8% та в II дослідній групі – 25 хворих – 78,1±3,9%.

IIIА стадія захворювання зустрічалась відповідно в контрольній групі у 9 осіб, що склало 31,1±2,4%, в I дослідній групі – також у 9 пацієнок – 25,0±3,8%, серед хворих II дослідної групи – у 7 пацієнок – 21,9±3,9%.

Хворих з I, IIА та IV стадією процесу в дослідження не включали через варіабельність хіміопроменевого лікування, що могло вплинути на вірогідність отриманих результатів.

Статистично значущої відмінності між групами в розподілі хворих за стадією захворювання та віком пацієнтів не виявлено (p=0,98 за критерієм χ^2).

Через 3 тиж після останнього курсу НАХТ проводили фізикальне та ультразвукове дослідження (УЗД) грудної залози та регіонарних лімфовузлів з метою аналізу результатів лікування хворих обох груп, після чого проводили радикальне оперативне втручання та подальше ад'ювантне лікування (згідно зі стандартами лікування МОЗ України).

Радикальна мастектомія за Маденом була виконана 20 хворим контрольної групи – (68,9±4,2%), 24 хворим (66,7±4,0%) I дослідної групи та 22 хворим II групи (68,8±4,1%).

Квадрантектomia з лімфодиссекцією була виконана 9 хворим (31,1±4,2%) контрольної групи, 12 пацієнткам (33,3±4,1%) I дослідної групи та 10 хворим (31,2±4,2%) II групи.

Розподіл хворих на РГЗ за стадіями (M±m)

Стадія	IIB		IIIA		Усього	
	Абс. число	% ± m%	Абс. число	% ± m%	Абс. число	% ± m%
Контроль, n=29	20	68,9±2,7	9	31,1±2,4	29	100,0
I група, n=36	27	75,0±3,8	9	25,0±3,8	36	100,0
II група, n=32	25	78,1±3,9	7	21,9±3,9	32	100,0
Усього	72	74,2±2,7	25	25,8±2,5	97	100,0

Таблиця 2

Вплив філгратиму на частоту побічних ефектів поліхіміотерапії у хворих на РГЗ

Побічні ефекти	FAC, n=29		FAC+філгратим, n=36		TAC+філгратим, n=32	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нудота	18	62,1±2,2	12	33,3±1,7*	19	59,4±2,1
Блювання	11	37,9±1,6	8	22,2±1,4*	12	37,5±1,7
Стоматит	5	17,2±1,1	1	2,75±0,7*	2	6,2±0,9*
Діарея	7	24,1±1,5	-	-	-	-
Астенія	9	32,1±1,8	5	13,9±1,2*	5	15,6±1,4*
Нейропатія	-	-	-	-	4	12,4±1,2
Гематологічні ускладнення						
Анемія I-II ступеня	7	24,1±1,6	3	8,3±1,2*	6	18,7±2,0*
Анемія III-IV ступеня	-	-	-	-	-	-
Нейтропенія I-II ступеня	16	55,2±2,5	31	85,2±2,7*	24	75,0±2,6*
Нейтропенія III ступеня	7	24,1±1,5	5	13,8±1,6*	8	25,0±1,8
Фібрильна нейтропенія	-	-	-	-	-	-
Тромбоцитопенія I-II ступеня	9	31,0±1,7	6	16,6±1,4*	10	31,2±1,9
Тромбоцитопенія III-IV ступеня	-	-	-	-	-	-

Примітка: * – вірогідні відмінності з контролем (p≤0,05).

При оцінюванні ефективності передопераційного лікування у хворих на первинно-множинний РГЗ урахували суб'єктивні, об'єктивні та морфологічні критерії. Клінічний ефект визначали за ступенем зменшення розмірів пухлини, числа і розмірів патологічно змінених лімфатичних вузлів. Оцінювання проводили за допомогою фізикальних та інструментальних методів дослідження (УЗД, мамографії, СКТ та МРТ), а також при морфологічному дослідженні видаленої пухлини, шляхом вивчення терапевтичного патоморфозу.

Більш ефективною виявилась схема із застосуванням таксанів. Так при вивченні лікувального патоморфозу у 13,9±1,5% хворих, які отримували НАХТ за схемою FAC спостерігали лікувальний патоморфоз I ступеня, у 50,0±2,3% – II ступеня, у 25,0±1,8% – III ступеня та у 11,1±1,4% пацієнток відмічали патоморфоз IV ступеня. У хворих, які отримували НАХТ за схемою TAC, лікувальний патоморфоз був виражений значно краще. Так, у найбільшій частині пацієнток (40,6±2,3%) був отриманий найкращий терапевтичний ефект – патоморфоз IV ступеня, у 25±1,7% – III ступеня, II ступінь патоморфозу був отриманий у 34,4±2,1% хворих.

Більш висока ефективність режиму TAC супроводжувалась і більш вираженим токсичним ефектом, що змусило нас застосувати філгратим з профілактичною метою.

Лікування філгратимом починали на 3-й день від початку курсу НАХТ. Застосування препарату оцінювали як ефективне, якщо вдавалося ліквідувати нейтропенію, уникнути розвитку інфекційних ускладнень і розпочати наступний курс НАХТ вчасно. Неefективністю вважали відсутність позитивної динаміки вмісту нейтрофільних гранулоцитів, неможливість продовження НАХТ. Під час лікування не виникало побічних реакцій. Нормалізація рівня

нейтрофільних гранулоцитів була досягнута у всіх учасників, що дозволило класифікувати лікування як ефективне в 100% випадків. Результати лікування оцінювали через три тижні після закінчення останнього циклу НАХТ. Усі пацієнтки дослідної групи отримували курси НАХТ у визначений строк, перерв у лікуванні не відзначено.

Ускладнення хіміотерапії визначали за шкалою токсичності NCI CTC. Під впливом філгратиму зменшувались не тільки гематологічні, а й інші токсичні ефекти НАХТ (табл. 2).

Так, нудоту у хворих контрольної групи відзначали у 62,1±2,2% (18 осіб), застосування філгратиму зменшило її до 33,3±1,7% в I дослідній групі і до 59,4±2,1% – в другій. Блювання турбувало 37,9±1,6% хворих контрольної групи, 22,2±1,4% хворих I дослідної групи і 37,5±1,7 хворих II дослідної групи. Стоматит зустрічався в контрольній групі у 17,2±1,1% хворих, призначення філгратиму вірогідно зменшило його частоту в обох дослідних групах, в I групі до 2,75±0,7% та в II групі до 6,2±0,9% (P≤0,05). Астенію відзначали 32,1±1,8% пацієнток контрольної групи, в дослідних групах цей симптом відзначали значно рідше – 13,9±1,2% в I групі і 15,6±1,4% в II групі. Відмінності вірогідні (P≤0,05). Діарея турбувала 24,1±1,5% хворих контрольної групи, коли пацієнти, які отримували філгратим, не відзначали діарею жодного разу. А от периферійна нейропатія, навпаки, не спостерігалася у хворих, які отримували схему FAC (у контрольній і I дослідній), а у хворих, які отримували схему TAC, проявилась у 12,4±1,2% пацієнтів.

Слід зазначити, що кількість та важкість ускладнень поліхіміотерапії у пацієнток, які застосовували таксани (схема TAC), була значно більшою у порівнянні з групою, що отримувала FAC, тому використання в якості контролю хворо-

рих, які отримували FАC, не цілком коректне, але створити контрольну групу з хворих, які б лікувались за схемою TАС без протекторів, у нас не було можливості.

Корекція філграстимом гематологічних ускладнень була значно ефективнішою. Так, анемія I–II ступеня в контрольній групі спостерігалась у 24,1±1,6% пацієнток, у хворих I та II дослідних груп відзначалась у 8,3±1,2% та 18,7±2,0 відповідно (P≤0,05). Нейтропенія I–II ступеня у хворих контрольної групи зустрічалась в 55,2±2,5% випадків, в дослідних групах вона зустрічалась частіше – у 85,2±2,7% I групи і у 75,0±2,6 – II групи. Це відбулося за рахунок зменшення в цих групах важкої нейтропенії III ступеня, яка спророздужувала 24,1±1,5% хворих контрольної групи і лише 13,8±1,6% пацієнток I дослідної групи і 25,0±1,8% пацієнток II групи. Фібрильної нейтропенії, як і анемії III–IV ступеня не зареєстровано в жодній з груп. Тромбоцитопенія I–II ступеня зустрічалась у 31,0±1,7% хворих контрольної групи, у 16,6±1,4% I дослідної групи (P≤0,05) та у 31,2±1,9% хворих

II дослідної групи. Важка тромбоцитопенія III–IV ступеня не відзначалась у жодній з груп.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведення адекватної та вчасної профілактичної терапії з використанням філграстиму дозволило уникнути важких ускладнень (у тому числі фебрильної нейтропенії), дозволило не порушувати режимів та схем лікування, а також не призводило до затримки проведення радикального оперативного лікування.

Профілактичне призначення філграстиму при проведенні НАХТ за схемою FАC дозволяє знизити частоту нейтропенії на 10,3±1,5%, тромбоцитопенії на 14,4±1,7%, анемії на 15,8±1,6%, блювання на 15,7±1,6%.

При проведенні НАХТ за схемою FАC призначення філграстиму дозволяє уникнути розвитку фебрильної нейтропенії, вірогідно зменшити частоту анемії на 5,4±1,6%, астенії на 16,5±1,8%, стоматиту на 11,0±1,1%.

Применения филграстима при неoadъювантной полихимиотерапии рака грудной железы

И.Ф. Хурани, А.Я. Какар'кин, П.А. Одарченко, И.В. Мацишевская, П.Е. Шнайдерман, С.П. Шевня, Т.В. Ткачук

Работа посвящена оценке протекторного влияния колониестимулирующего фактора филграстима при неoadъювантной полихимиотерапии (НАХТ) по схемам FАC и TАС.

Показано, что профилактическое назначение филграстима в дозе 5 мкг/кг 1 раз в день в течение 5–7 дней приводит к существенному уменьшению гематологической и гастроинтестинальной токсичности НАХТ, предупреждая развитие фебрильной нейтропении и уменьшая нейтропению III стадии почти в 1,7 раза, тромбоцитопению – вдвое, анемию – в 2,9 раза. Применение филграстима значительно уменьшает процент стоматитов, обладает антиэметическим эффектом. Более выраженный терапевтический эффект филграстим проявил у больных, получавших химиотерапию по схеме FАC. **Ключевые слова:** рак грудной железы, неoadъювантная полихимиотерапия, филграстим.

Application of filgrastim during breast cancer neoadjuvant chemotherapy

I.F. Hourani, A.Ya. Kakar'kin, P.Ya. Odarchenko, I.V. Matsishevskaya, P.Yu. Schnaiderman, S.P. Shevnya, T.V. Tkachuk

The work is devoted to the assessment of the colony stimulating Filgrastim factor protectoral impact during the neoadjuvant chemotherapy by the CAF and TAC schemes. It was shown that the prophylactic prescription of Filgrastim in a dose of 5 mcg/kg per day for 5–7 days leads to a significant reduction in hematologic and gastrointestinal toxicity of NAHT, preventing the development of febrile neutropenia and reducing the stage III neutropenia in almost 1.7 times, thrombocytopenia – in twice, anemia – in 2.9 times. Filgrastim application significantly reduces the percentage of stomatitis and has antiemetic effect. Filgrastim showed a more pronounced therapeutic effect at patients, treated by the chemotherapy scheme CAF.

Key words: breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy, Filgrastim.

Сведения об авторах

Хурани Ияд Фахид – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: drhourani@yahoo.com

Какар'кин Александр Яковлевич – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

Одарченко Петр Акимович – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: petrik66@yandex.ru

Мацишевская Ирина Васильевна – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: shevnya@mail.ru

Шнайдерман Петр Ефимович – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: petrik66@yandex.ru

Шевня Сергей Петрович – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: shevnya@mail.ru

Ткачук Татьяна Владимировна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Досвід застосування вілстиму (філграстиму) при лікуванні хворих з лімфомою Ходжкина групи високого ризику / І.А. Крячок, А.В. Мартинчик, І.Б. Тиморенко та ін. // Онкологія. – 2010. – № 1. – С. 81–85.
2. Клинические рекомендации по диагностики и лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазов и др. – Санкт-Петербург: Графика, 2013. – 234 с.
3. Критерии оценки эффективности неoadъювантных методов лечения рака молочной железы / В.Г. Иванов, Е.К. Жильцова, О.А. Иванова, Н.Ю. Бараш // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 3. – С. 35–41.
4. Крячок І.А., Сивак Л.А., Губарева Г.О. Профілактика та лікування гастроінтес-

5. тинальних та гепатологічних ускладнень хіміотерапії у онкологічних хворих (методичні рекомендації). – К., 2013. – 23 с.
6. Проценко С.А. Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адьювантной терапии рака молочной железы / С.А. Проценко // Материалы большой конференции RUSSCO. – М., 2014. – С. 197–204.
7. Щепотин И.Б. Неoadъювантная гормонотерапия местно-распространенного рака грудной железы / И.Б. Щепотин // Клиническая онкология. – 2011. – № 3. – С. 36–39.
8. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. / P. Rastogi, S.J. Anderson, H.D. Bear et al. // Clin Oncol. – 2008. – V. 26 (5). – P. 778–785.

Статья поступила в редакцию 07.03.2014