

УДК 618.19-006:616.15-06]-085-036.8

А.В. Прохач

**ВЛИЯНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра онкологии и медицинской радиологии
(зав. – д. мед. н., проф. И.Н. Бондаренко)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of oncology and medical radiology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: anna_medicine@mail.ru

Ключевые слова: рак молочной железы, ответ опухоли, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, выживаемость

Key words: breast cancer, tumor response, neutropenia, anemia, thrombocytopenia

Реферат. Вплив гематологічних ускладнень на ефективність системної терапії раку молочної залози.

Прохач А.В. В останні роки підвищується інтерес до вивчення впливу гематологічних ускладнень на виживаність у пацієнтів з солідними пухлинами в процесі хіміотерапії. Дані різних світових досліджень мають неоднозначний і часто протилежний характер. Цілями нашого дослідження було вивчити динаміку гематологічних показників у процесі хіміотерапії, їх вплив на результати лікування і показники виживаності. Ретроспективно було проаналізовано історії хвороби 110 пацієнток з неоперабельним раком молочної залози, які отримували курси паліативної хіміотерапії за схемою таксани + антрацикліни. Вивчалася динаміка показників нейтрофілів, гемоглобіну, тромбоцитів, відповіді пухлини за критеріями Recist 1.1, а також віддалені результати лікування. Було виявлено, що найбільш інтенсивно рівень гемоглобіну знижується на першому циклі лікування (81,1% пацієнток), у подальшому його показники стабілізуються (17,7-37,3%) ($p < 0,05$). Нейтропенія протягом перших циклів терапії зустрічається у 71,1-78,2% пацієнтів, тромбоцитопенії – 3,6-5,55%. У подальшому частота тромбоцитопенії знижується до 1,2-1,9%, нейтропенія – до 58,3-63,5% ($p < 0,05$). Наявність нейтропенії чинить достовірно позитивний вплив на результати лікування пацієнток з метастатичним раком молочної залози. При наявності нейтропенії в процесі хіміотерапії показники загальної і безрецидивної виживаності вірогідно вищі.

Abstract. The influence of the hematological complications on the efficiency of the systemic therapy of breast cancer.

Prokhach A.V. The interest in studying the effect of haematological complications on survival of patients with solid tumors during chemotherapy has increased in recent years. The results of various global studies are ambiguous and often opposite. The objectives of our study was to investigate the dynamics of hematological parameters during the course of chemotherapy, their impact on health outcomes and indicators of survival of patients. Retrospectively, medical records of 110 patients with inoperable breast cancer, who received palliative chemotherapy courses by the scheme taxanes + anthracyclines, were analyzed. Dynamics of neutrophils indicators, hemoglobin, platelets, tumor response according to RECIST criteria of 1.1., as well as the long-term outcomes were studied. It was found that the most intensively level of hemoglobin reduced at the first cycle of treatment (81.1% of patients), later it stabilized (17.7-37.3%) ($p < 0.05$). During the first treatment cycle neutropenia occurs in 71.1-78.2% of patients, thrombocytopenia – in 3.6-5.55%. Later, thrombocytopenia rate reduced to 1.2-1.9%, neutropenia – to 58.3-63.5% ($p < 0.05$). The presence of neutropenia causes significantly positive impact on the results of treatment of patients with metastatic breast cancer. In the presence of neutropenia during chemotherapy, indicators of general and disease-free survival are reliably higher.

В последние годы повышается интерес к изучению влияния гематологических осложнений на выживаемость у пациентов с солидными опухолями в процессе химиотерапии.

Некоторые публикации демонстрируют положительное влияние нейтропении, ассоциированной с введением цитостатиков, на результаты лечения [1, 5, 6, 8, 9]. Другие же исследования

заявляют об отсутствии подобного влияния либо же о негативных эффектах [3, 7]. 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 местнораспространенным раком молочной железы. Полученные результаты предполагают наличие

прямой связи между эффективностью лечения рака молочной железы и развитием гематологических осложнений. При этом прогностическое значение нейтропении признано незначительным [2]. В 2003 году Камерон с коллегами установил, что у женщин с инвазивными формами рака грудной железы, получающих адъювантную терапию по схеме CMF, нейтропения 2-3 степени коррелирует с лучшей общей выживаемостью (общая выживаемость была на 10% выше, чем у пациентов, которые получали курсы лечения без проявления миелотоксичности). Однако развитие лейкопении 4 степени тяжести приводило к отсрочке лечения либо редукции дозы [3, 6]. В 2010 году в рандомизированных исследованиях было доказано, что пятилетняя безрецидивная выживаемость у женщин с раком молочной железы 2-3 стадий, получающих неадъювантное лечение в режиме эпирубина + циклофосфан ± 5-фторурацил ± доцетаксел, составила 97% в случае фиксации случаев нейтропении, против 64% в случае отсутствия нейтропений [3, 8].

При этом, в 2009 году в рандомизированном исследовании были опубликованы результаты, согласно которым у пациентов с операбельными стадиями рака молочной железы при развитии нейтропении в процессе химиотерапии общая выживаемость была ниже, чем в случае отсутствия гематологических осложнений (51% против 66%) [3, 4].

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

Целями нашего исследования было: 1) изучить особенности изменения основных гематологических показателей в процессе системного лечения рака молочной железы; 2) изучить влияние гематологической токсичности на результаты системной терапии рака молочной железы; 3) оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия нейтропении в процессе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективно проанализированы истории болезни 110 пациенток с операбельным раком молочной железы (РМЖ), которые получали системную терапию по схеме доксорубин+доцетаксел±герцептин. Все пациентки проходили специальное лечение на базе КУ «ДМБКЛ № 4» ДОО» г. Днепропетровска в период с 2009 по 2015 г. согласно международным стандартам ESMO и ASCO. В процессе

проведения лечения изучались такие показатели, как: уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов. Каждые 6-8 недель результаты лечения оценивались с помощью спиральной компьютерной томографии согласно критериям RECIST 1.1 [10]. Возраст пациенток составил от 29 до 81 года, средний возраст – $51,9 \pm 12,4$. Количество полученных курсов лечения от 2 до 29, среднее количество – $11,53 \pm 5,84$. На момент начала лечения 33,6% пациенток имели 4 стадию заболевания, 66,4% - возвратно метастатический рак молочной железы.

Лабораторные (гематологические) показатели изучались на анализаторе BC-1800 Auto Hematology Analyzer. Исследования общего анализа крови проводились в 1 (перед введением химиопрепаратов), 8 и 15 дни лечения. Компьютерная томография выполнялась на 16-ти срезовом аппарате с применением методики контрастирования [10]. Обработка результатов исследований проводилась с использованием общепринятых методов математической статистики: для количественных признаков – параметрическими методами, а для качественных – непараметрическими.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было изучено наличие гематологических отклонений на курсах химиотерапии, а также их взаимосвязь с ответом опухоли. На 1 курсе терапии количество нейтропений составило 78,2%, на 2 курсе - 78,2%, на 3 – 76,4%, на 4 – 80,6%, на 5 – 78,7%, на 6 – 71,1%. При изучении распространения нейтропении на последующих курсах отмечена достоверная тенденция к снижению количества осложнений. Так, на 10 курсе количество нейтропений составило 68,9%, на 13 курсе – 63,5 ($p < 0,05$). При изучении распространения анемии наблюдалась сходная тенденция. На 1 курсе у 81,8% пациенток была выявлена анемия, на 2 курсе – у 37,3%, на 3 курсе – у 30,9%, на 4 курсе – 33,0%. Выявленные отличия являются достоверными ($p < 0,005$). Также наблюдалась аналогичная тенденция и в показателях тромбоцитопении. На 1 курсе специального лечения падение числа тромбоцитов зафиксировано у 5,5% пациентов, на 2 курсе – у 3,6%, на 4 курсе – у 2,9%, на 7 курсе – у 1,2%. Данная тенденция носит характер достоверной по критерию Spearman Rank R ($p < 0,005$).

При изучении влияния гематологических показателей на ответ опухоли выявлено достоверное положительное влияние ($p < 0,05$) наличия анемии на момент начала лечения у пациенток с раком молочной железы. При этом после начала лечения снижение уровня гемоглобина к

моменту начала очередного курса оказывало негативное влияние на результаты терапии опухоли. Значение коэффициента ранговой корреляции Spearman для уровня гемоглобина составило $-0,227$ ($p < 0,05$).

У женщин с отсутствием нейтропении на 1 неделе после введения химиопрепаратов на первых трех курсах лечения был выявлен достоверно худший ответ опухоли на лечение при расчете показателей компьютерной томографии по критериям Recist 1.1. Так, для этого значения коэффициент ранговой корреляции Spearman составил $0,204$ ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция выявлена и для пациентов в процессе 7-9 курсов химиотерапии – коэффициент составил $0,221$ ($p < 0,05$). Также было выявлено достоверное положительное влияние наличия нейтропении на результаты лечения рака молочной железы на 10-11 курсах химиотерапии выбранной группы пациентов.

При оценке показателей общей выживаемости пациентов после 6 курсов терапии по выбранной схеме было определено, что у женщин с нейтропенией в процессе лечения медиана выживаемости составила 27,98 мес. против 17,36 мес. у пациенток без гематологической токсичности ($p < 0,05$). Также у пациенток с нейтропенией показатели безрецидивной выживаемости от

начала лечения составили 13,47 мес. против 11,27 мес. у женщин без снижения показателей нейтрофилов в процессе химиотерапии ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У больных РМЖ, получивших химиотерапию в паллиативном режиме стандартными антрациклин/таксан-содержащими схемами, снижение уровня гемоглобина наиболее интенсивно происходит в течение первого цикла (81,1%). При последующих курсах уровень гемоглобина снижается у достоверно меньшего количества пациентов (17,7-37,3%) ($p < 0,05$). Нейтропении и тромбоцитопении также наиболее выражены на первых курсах лечения. Так, нейтропении в течение первых циклов терапии встречаются у 71,1-78,2% пациентов, тромбоцитопении – 3,6-5,55%. В последующем частота тромбоцитопений снижается до 1,2-1,9%, нейтропений – до 58,3-63,5% ($p < 0,05$).

2. Наличие нейтропении оказывает достоверно положительное влияние на результаты лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы.

3. При наличии нейтропении в процессе химиотерапии показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно выше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chemotherapy-induced neutropenia: a useful predictor of treatment efficacy? / M. Di Maio, C. Gridelli, C. Gallo [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 114-115.
2. Does the correlation between chemotherapy-induced leukopenia with response in locally advanced breast cancer exist? / W. Rogowski, B. Jereczek-Fossa, J. Tomczak-Hałaburda [et al.] // *Reports Practical oncology and chemotherapy.* – 2003. – Vol. 8, N 2. – P. S264-S265.
3. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review / R.N. Eskander, K.S. Tewari // *J. Hematol. Malignancies.* – 2012. – Vol. 2, N 3. – P. 63-73.
4. Kumpulainen E.J. Neutropenia during adjuvant chemotherapy of breast cancer is not a predictor of outcome / E.J. Kumpulainen, P.P. Hirvikoski, R.T. Johansson // *Acta Oncol.* – 2009. – Vol. 48, N 8. – P. 1204-1206.
5. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy / K. Shitara, K. Matsuo, I. Oze [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2011. – Vol. 68, N 2. – P. 301-307.
6. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer / D.A. Cameron, C. Massie, G. Kerr [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89, N 10. – P. 1837-42.
7. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study / R. Ozols, B. Bundy, B. Greer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, N 17. – P. 3194-3200.
8. Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer / M. Ishitobi, Y. Komoike, K. Motomura, H. Koyama [et al.] // *Oncology.* – 2010. – Vol. 78, N 3-4. – P. 213-219.
9. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer / Y. Han, Z. Yu, S. Wen [et al.] // *Breast Cancer Res. Treatwnt.* – 2012. – Vol. 131, N 2. – P. 483-490.
10. Role of multidetector computed tomography in evaluating incidentally detected breast lesions / M. Moschetta, A. Scardapane, V. Lorusso [et al.] // *Tumori.* – 2015. – Vo. 101, N 4. – P. 455-60.

REFERENCES

1. Maio MDi, Gridelli C, Gallo C. Chemotherapy-induced neutropenia: a useful predictor of treatment efficacy? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(3):114-5.
2. Rogowski W, Jereczek-Fossa B, Tomczak-Halaburda J. Does the correlation between chemotherapy-induced leukopenia with response in locally advanced breast cancer exist? Reports of practical oncology and chemotherapy. 2003;8(2):264-5.
3. Eskander RN, Tewari KS. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review. *Journal of Hematological Malignancies.* 2012;2(3):63-73.
4. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT. Neutropenia during adjuvant chemotherapy of breast cancer is not a predictor of outcome. *Acta Oncol.* 2009;48(8):1204-6.
5. Shitara K, Matsuo K, Oze I, Mizota A, Kondo C, Nomura M, et al. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(2):301-7.
6. Cameron DA, Massie C, Kerr G. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast. *Br J Cancer.* 2003;89(10):1837-42.
7. Ozols R, Bundy B, Greer B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Burger R, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3194-200.
8. Ishitobi M, Komoike Y, Motomura K, Koyama H. Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Oncology.* 2010;78(3-4):213-9.
9. Han Y, Yu Z, Wen S. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):483-90.
10. Moschetta M, Scardapane A, Lorusso V. Role of multidetector computed tomography in evaluating incidentally detected breast lesions. *Tumori.* 2015;101(4):455-60.

Стаття надійшла до редакції
21.03.2016



УДК 616.33-006-089:615.277:615.849-036.8

**М.І. Хворостенко,
І.М. Бондаренко,
К.В. Баранніков *,
Ю.М. Хворостенко,
А.В. Прохач**

ДОЦІЛЬНІСТЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА АД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра онкології та медрадіології
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровск, 49044, Україна
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика *,
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of oncology and medical radiology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education *
Dorogozhitskay st, 9, Kyiv, 04112, Ukraine
e-mail: oncology@dsma.dp.ua

Ключові слова: рак шлунка, хірургічне лікування, комбінований метод, ад'юванта хіміотерапія, віддалена виживаність

Key words: gastric cancer, surgical treatment, combined method, adjuvant chemotherapy, remote survival