

УДК 618.19-006:615.277:615.065

*И.Н. Бондаренко,
А.В. Прохач*

ОСОБЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ 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»
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: anna_medicine@mail.ru*

Ключевые слова: *рак молочной железы, химиотерапия, гематологическая токсичность, нейтропения, анемия*
Key words: *breast cancer, chemotherapy, hematological toxicity, neutropenia, anemia*

Реферат. *Особливості побічних ефектів різних режимів хіміотерапії раку молочної залози. Бондаренко І.М., Прохач А.В. У переважної більшості хворих на рак молочної залози в період проходження поліхіміотерапії реєструються явища системної токсичності, частота і тяжкість яких збільшуються в міру проходження курсів спеціальної лікарської терапії. Автори дослідження поставили мету вивчити особливості*

зміни основних гематологічних показників у процесі різних режимів хіміотерапії при раку молочної залози; оцінити характер проявів гепато- і нефротоксичності у цих пацієнтів; дослідити основні тенденції зміни згортання крові в цій групі хворих. Ретроспективно були проаналізовані показники 8237 загальних аналізів крові, 4048 біохімічних аналізів крові і 1909 коагулограм у 440 пацієнток. Залежно від режиму лікування, пацієнти поділялися на групи: пацієнти отримують монохіміотерапією паклітакселом ± герцептин; пацієнти, які отримують поліхіміотерапію в режимі доцетаксел + доксорубіцин ± циклофосфан ± герцептин. Було доведено, що поліхіміотерапія раку молочної залози із застосуванням вищезгаданої комбінації препаратів характеризується більш високим профілем гематологічної токсичності (нейтропенії, анемії і тромбоцитопенії). При цьому в обох групах пацієнтів була приблизно однакова частота зустрічальності гепато- і нефротоксичності. При монохіміотерапії паклітакселом визначається висока частота розвитку гіперкоагулятивних змін. Коагуляційні порушення при застосуванні комбінації доцетаксел + доксорубіцин ± циклофосфан ± герцептин не мають типової картини впливу на коагулограму (характерні як гіпо-, так і гіперкоагулятивні зміни).

Abstract. The characteristics of side effects of different modes of chemotherapy for breast cancer. Bondarenko I.M., Phokhach A.V. The vast majority of breast cancer patients have logged phenomenon of systemic toxicity during the period of chemotherapy, the frequency and severity of which increases through special courses of drug therapy. The authors of the study set out to examine the changes in the major features of hematological parameters in different regimes of chemotherapy for breast cancer; to evaluate the nature and manifestations of hepato- and nephrotoxicity in these patients; to explore the major trends in blood clotting in this group of patients. In retrospect, 8237 common blood tests indicators were analyzed, 4048 biochemical blood tests and 1909 coagulation tests in 440 patients. Depending on the mode of treatment, the patients were divided into two groups: patients receiving paclitaxel in monochemotherapy ± Herceptin; patients receiving combined chemotherapy in the mode of docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide ± Herceptin. It has been proven that chemotherapy for breast cancer with the use of the above combination of drugs is characterized by the higher profile of haematological toxicity (neutropenia, thrombocytopenia and anemia). At the same time the both groups had the same incidence of hepato- and nephrotoxicity. The monochemotherapy with paclitaxel is determined by the high incidence of hypercoagulation changes. Coagulation disorders during the use of combination of docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide ± Herceptin have no typical pattern of coagulation (characterized by both hypo- and hypercoagulation changes).

Еффективность комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ) во многом зависит от точности выполнения стандартов лечебных мероприятий и соблюдения временных интервалов между этапами специального лечения [8]. Для лечения рака молочной железы в рекомендациях NCCN, разработанных с учетом эффективности и токсичности отдельных препаратов, указаны: антрациклины (доксорубицин, эпирубицин); таксаны (доцетаксел, паклитаксел); антиметаболиты (капецитабин, гемцитабин), циклофосфамид, фторурацил, карбо- и цисплатин [2, 1]. Важным условием четкого выполнения стандарта специального лечения злокачественного заболевания является хорошая переносимость всех методов терапии [6]. Этот вопрос имеет особую значимость еще и потому, что все методы комплексного лечения, кроме влияния на опухоль, оказывают неблагоприятные побочные эффекты на различные органы и системы организма больного, нередко заставляющие изменять план лечения или прекращать его [3, 2]. У 96,7% больных раком молочной железы в период прохождения полихимиотерапии регистрируются явления системной токсичности, частота и тяжесть которых увеличиваются по мере прохождения курсов специальной лекарственной терапии [5, 7].

Наиболее частым побочным эффектом, возникающим при лечении больных злокачественными новообразованиями, является токсическое действие противоопухолевых препаратов на гемопоэз, что проявляется в виде анемии, тромбоцитопении, лейко- и нейтропении [9]. У 40-50% пациентов выявляется гепатоневронная, а также кардиоваскулярная токсичность [4]. При этом могут развиваться гепатопатии, токсические гепатиты, циррозы печени, нефропатии, токсические циститы, сопровождающиеся ферментативными сдвигами в биохимических анализах крови [6]. Со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются явления кардиотоксичности с изменениями уровня АД, аритмиями, левожелудочковой дисфункцией, миокардитами, перикардитами, а в тяжелых случаях – сердечная недостаточность [9].

Целями нашего исследования было: 1) изучить особенности изменения основных гематологических показателей в процессе лечения различными режимами химиотерапии при раке молочной железы; 2) оценить частоту и проявления гепато- и нефротоксичности при различных режимах химиотерапии рака молочной железы по биохимическим показателям крови; 3) оценить влияние различных режимов химиотерапии рака молочной железы на систему свертывания крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективно проанализированы показатели 8237 общих анализов крови, 4048 биохимических анализов крови и 1909 коагулограмм у 440 пациенток, больных раком молочной железы. Все пациентки получали специальное лечение на базе КУ «ДМБКЛ № 4» ДООС» г. Днепрпетровска в период с 2009 по 2013 гг. согласно международным стандартам ESMO и ASCO. В процессе проведения лечения изучались такие показатели, как: уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов, билирубина, аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), креатинина, общего белка, протромбинового индекса, протромбинового времени, активированного парциального тромбопластического времени. В зависимости от режима лечения пациенты подразделялись на группы: 1) пациенты, получающие монокимиотерапию паклитакселом±герцептин; 2) пациенты, получающие полихимиотерапию в режиме доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин.

Лабораторные (гематологические) показатели изучались на анализаторе BC-1800 Auto Hematology Analyzer. Биохимические показатели изучались на биохимическом и иммуноферментном автоматическом анализаторе Biochem Analette. Показатели коагулограммы изучались на полуавтоматическом коагулометре RT-2404C. Исследования общего анализа крови проводились в 1 (перед введением химиопрепаратов), 8 и 15 дни лечения, биохимического анализа крови и коагулограммы – в 1 день (перед введением химиопрепаратов). Обработка результатов исследований проводилась с использованием общепринятых методов математической статистики: для количественных признаков – параметрическими методами, а для качественных – непараметрическими.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее количество нейтропений выявлено у пациентов второй группы, получающих полихимиотерапию с использованием доцетаксела – в 29,41% случаев ($p<0,05$). В первой группе пациентов, получающих лечение паклитакселом в монорежиме, нейтропения была зафиксирована в 12,12% анализов ($p<0,05$). Анемия в первой группе пациентов наблюдалась в 55,12% случаев ($p<0,05$), во второй группе – в 83,24% случаев ($p<0,05$). В обеих группах в подавляющем большинстве анализов (до 95%) выявлена анемия 1 степени. В первой группе пациенток тромбоцитопения встречалась в 1,16% случаев, тромбоцитоз – в 40,88% ($p<0,05$). Во второй группе тромбоцитопения зафиксирована

в 14,03% анализов ($p<0,05$), тромбоцитоз – в 22,36% ($p<0,05$).

У женщин, получающих химиотерапию паклитакселом, признаки гепатотоксичности встречались: в 26,73% анализов выявлено повышение АлТ ($p<0,05$), в 47,94% случаев – повышение АсТ ($p<0,05$), у 4,86% пациенток – гипербилирубинемия. Признаки нефротоксичности в виде гиперкреатинемии в этой группе пациенток встречались в 3,58% случаев. Падение уровня общего белка выявлено у 23,33% женщин этой подгруппы ($p<0,05$).

Изменения показателей биохимических анализов крови у пациентов второй группы, получающих полихимиотерапию в режиме доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин, носят аналогичный характер. В 26,9% анализов выявлено повышение цифр АлТ ($p<0,05$), в 42,99% – АсТ ($p<0,05$), в 7,14% – гипербилирубинемия ($p<0,05$), в 3,17% – гиперкреатининемия. Гипопротеинемия зафиксирована у 24,83% женщин этой подгруппы ($p<0,05$).

У большинства пациенток первой группы наблюдался синдром гиперкоагуляции, который характеризовался повышением цифр протромбинового индекса (у 35,23% больных) ($p<0,05$), снижением протромбинового времени (у 17,65% пациенток) ($p<0,05$) и снижением активированного парциального тромбопластического времени (у 25,56% женщин) ($p<0,05$). У пациенток второй группы изменения коагулограммы не носили однонаправленный характер, а именно: в 45,95% анализов зафиксировано повышение протромбинового индекса ($p<0,05$), в 49,93% – повышением показателей протромбинового времени ($p<0,05$), в 38,57% ($p<0,05$) – повышением активированного парциального тромбопластического времени.

ВЫВОДЫ

1. Полихимиотерапия рака молочной железы с применением комбинации доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин характеризуется более высоким профилем гематологической токсичности, а именно частотой выявления нейтропении – 2,43 раза ($p<0,05$), анемии в 1,51 раза ($p<0,05$) и тромбоцитопении в 12,09 раза ($p<0,001$) в сравнении с пациентами, получающими лечение паклитаксел в монорежиме ± таргетные препараты.

2. Химиотерапия таксанами при раке молочной железы характеризуется достаточно высокими цифрами гепатотоксичности (до 43-48% гиперферментемий ($p<0,05$) и до 4-7% гипербилирубинемий ($p<0,05$)) у пациентов получающих как монокимиотерапию паклитакселом,

так и полихимиотерапию с применением доцетаксела. Гиперкреатининемия встречается в 3-4% случаев.

3. При монокимиотерапии паклитакселом определяется высокая частота развития гиперкоагуляционных изменений. Коагуляционные

нарушения при применении комбинации доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин достоверно не имеют типичной картины влияния на коагулограмму (характерны как гипо-, так и гиперкоагулятивные изменения).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Асеев О.И. Лечение больных с метастатическим раком молочной железы паклитакселом в монорежиме / И.М. Бондаренко, К.О. Дмитренко, О.И. Асеев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. XXI, Т. 1. – С. 8-14.
2. Диагностика и лекарственная терапия первичного и метастатического РМЖ: рекомендации ESMO 2012, RUSSCO 2012, NCCN 2013 // Онкология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 141-152.
3. Коротких И.Ю. Общая характеристика местно-распространённого рака молочной железы и тактика лечения / И.Ю. Коротких, Д.В. Чураков, И.Г. Комаров // Вопросы онкологии. – 2011. – Вып. 57, № 5. – С. 553-558.
4. Неадьювантная системная терапия рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Манихас, Т.Ю. Семиглазова [и др.] // Руководство для врачей. – СПб.: Аграф+, 2012. – 112 с.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 512 с.
6. Смолянка И.И. Системна протипухлинна терапія у хворих на рак грудної залози. Сучасні аспекти лікування / І.І. Смолянка, С.Ю. Скляр // Клинич. онкология. – 2012. – № 7 (3). – С. 32-37.
7. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation / H.J. Schmol, L.V. Veer, J. Vermorken [et al.]. – New York, London: Informa healthcare, 2009. – 156 p.
8. Neutropenia induced by taxoids and its control with granulocyte colony-stimulating factor / J. Luis-Fernandez, J.F. Rangel-Mayoral, M.J. Estepa-Alonso [et al.] // Clin. Invest. – 2005. – Vol. 46. – P. 265-272.
9. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / E.S. Senkus Kyriakides, S. Ohno [et al.] // Ann Oncol. – 2015. – Vol. 26, N 5. – P. 8-30.

REFERENCES

1. Aseev OI, Bondarenko IM, Dmitrenko KO. [Treatment of patients with metastatic breast cancer by paclitaxel in monotherapy]. Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoï ta medichnoï nauki ta praktiki. 2008;1:8-14. Russian.
2. Institut of eksperimental'noy patologii, onkologii i radiobiologii im R.E. Kavetskogo, NAN Ukrainy. [Diagnostics and medical therapy of primary and metastatic breast cancer: ESMO 2012 recommendations, RUSSCO 2012, NCCN 2013]. Onkologiya. 2013;15:141-52. Russian.
3. Korotkikh IYu, Churakov DV, Komarov IG. [General characteristics of locally widespread breast cancer and its treatment strategy]. Voprosy onkologii. 2011;57:553-8. Russian.
4. Semiglazov VF, Manikhas AG, Semiglazova TYu. [Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer]. Rukovodstvo dlya vrachev. 2012;112. Russian.
5. Perevodchikova NI. [Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases] Prakticheskaya Meditsina. 2011;512. Russian.
6. Smolyanka II, Sklyar SYu. [Systemic anticancer therapy in patients with breast cancer. Modern aspects of treatment]. Klinicheskaya onkologiya. 2012;7:32-37. Ukrainian.
7. Schmol HJ, Veer LV, Vermorken J Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. Informa healthcare: New York London; 2009.
8. Luis-Fernandez J, Rangel-Mayoral JF, Estepa-Alonso MJ Neutropenia induced by taxoids and its control with granulocyte colony-stimulating factor. Clin. Invest. 2005;46:265-72.
9. Senkus Kyriakides ES, Ohno S Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2015;26(5):8-30.

Стаття надійшла до редакції
08.12.2015

