© Коллектив авторов, 2012
УДК 618.19-006.6.277.3
Вопросы онкологии, 2012, том 58, № 6

А.С. Мочалова, И.А. Королева

ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ТАКСОТЕРОМ

ГБУЗ «Онкологический диспансер №5», Москва
ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

По данным медицинской статистики, в России ежегодно заболевает раком молочной железы (РМЖ) около 46 тыс. женщин. В структуре онкологической заболеваемости РМЖ у женщин занимает первое место, а смертность стоит на третьем месте после болезней системы кровообращения и несчастных случаев. Высокая заболеваемость и смертность диктуют необходимость поиска более эффективных режимов профилактики и лечения данной патологии. Существующие методы системной адъювантной химиотерапии позволяют предупредить развитие рецидивов при ранней стадии заболевания. В клиническом исследовании EBCTCG, где оценивалась 15-летняя выживаемость при РМЖ, было показано, что проведение адъювантной химио- и/или гормонотерапии после радикального хирургического лечения достоверно снижает риск рецидива и смерти от прогрессирования [7]. В последние годы проводятся многочисленные исследования, целью которых является усовершенствование режимов профилактической химиотерапии. В ряде клинических испытаний (BCIRG 001, GEICAM 9805, CALGB 9344, USO 9735, PACS 01, TAC) оценивались таксаны в контексте их использования в схемах адьювантной терапии. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что таксаны превосходят антрациклины в адьювантной химиотерапии РМЖ [8, 9, 11, 12, 15].

Клинические исследования показали, что добавление таксанов в адъювантные схемы достоверно улучшает результаты химиотерапии РМЖ, однако увеличивает частоту развития гематологической токсичности по сравнению со стандартным режимом FAC [6,10,13,14]. Длительная нейтропения не позволяет проводить такую химиотерапию в запланированные сроки и служит причиной редукции доз цитостатиков, которая в свою очередь снижает эффективность противоопухолевого лечения [5]. Частота выраженной, в том числе фебрильной, нейтропении является практически постоянной при проведении всех циклов химиотерапии; при этом, примерно одна треть пациентов испытывают два или более эпизода фебрильной нейтропении. Большинство больных с фебрильной нейтропенией нуждаются в госпитализации для проведения немедленной клинической оценки и назначения эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия, чтобы снизить смертность, связанную с развитием септических осложнений. Затраты, связанные с госпитализацией по поводу фебрильной нейтропении, увеличивают общую стоимость лечения онкологических больных [2]. Поэтому адекватная профилактика токсических проявлений химиотерапии остается актуальной и определяет необходимость изучения и совершенствования препаратов сопроводительной терапии. В связи с этим актуален поиск альтернативных препаратов, способных эффективно предупредить развитие гематологических осложнений, снизить риск развития и степень всех проявлений миелосупрессии, сократить сроки восстановления кроветворения, и, как следствие, снизить стоимость лечения.

Российскими учеными разработан отечественный препарат дикарбамин, который по химической структуре является псевдопептидом, производным масляной кислоты. Экспериментальное изучение дикарбамина выявило выраженные гематокоррегирующие свойства препарата при отсутствии побочных эффектов [1, 3, 4]. Механизм гематопротекторного действия препарата заключается в защите гемопоэтических клеток от миелосупрессивного действия, в ускорении созревания и дифференцировке нейтрофильных лейкоцитов и предотвращении явлений апоптоза. Кроме того, дикарбамин является единственным гемапротектором с пероральным способом применения, что обуславливает возможность его амбулаторного применения. Учитывая вышесказанное, целесообразно оценить эффективность дикарбамина при химиотерапии с таксанами с лимитирующей нейтропенией.

Целью данного исследования была оценка влияния дикарбамина на частоту возникновения гематологической токсичности у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию по схеме TAC в режиме адьювантной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 87 пациентов раком молочной железы, получавших адьювантную химиотерапию по схеме ТАС на базе Самарского областного клинического диспансера за период с сентября 2009 по июль 2012 г. В исследовании был использован препарат дикарбамин производства ОАО «Валента Фармацевтика» (г. Москва).

Критерии включения

Отбор больных осуществлялся на основании следующих критериев:

- Больные после хирургического лечения рака молочной железы, требующие адьювантной химиотерапии
- Морфологически верифицированный злокачественный процесс –инфильтрирующий протоковый рак (100%)
- Возраст пациентов от 26 до 58 лет;
- Общесоматический статус (PS) > 2 по шкале ECOG;
- Ближайший прогноз жизни не менее 3 месяцев;
- Удовлетворительная функция костного мозга (абсолютное число гранулоцитов не менее 2000/мм^2, тромбоцитов — не менее 100000/мм^2, гемоглобин не менее 10 г/дл), почек и печени (билирубин, мочевина, креатинин — до верхней границы нормы);
- Отсутствие выраженной сопутствующей патологии;
- Отсутствие симптомов метастатического поражения ЦНС.

Все пациенты получали адьювантную химиотерапию по схеме ТАС: доцетаксел 75 мг/м^2 +доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфан 500мг/м^2 каждые 3 нед. Пациентки были разделены на 2 группы: 1) группа А (контроль); 42 пациентки, которым назначалась химиотерапия в режиме ТАС; 2) группа Б (дикарбамин); 45 пациенток, которые получали химиотерапию по той же схеме на фоне перорального приема дикарбамина 100 мг в сутки, начиная за 5 дней до первого курса и на протяжении всего лечения. Средний возраст составил 49,1 лет в группе А и 46,9 лет в группе Б. Антиэметики и сопроводительная терапия назначались в соответствии со стандартами. Гематологическая токсичность оценивалась по критериям ВОЗ. Клинический анализ периферической крови у больных в каждой группе проводили в 1, 8, 15 и 22 дни каждого курса химиотерапии. Выраженность побочных эффектов оценивалась по шкале National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 3.0).

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов включенных в исследование, и распределение по стадиям представлены в табл. 1 и 2. Как видно, исследуемые группы были сбалансированны по числу пациентов, возрасту, стадии болезни, состоянию (по критериям ВОЗ), общему числу курсов химиотерапии и среднему числу курсов на пациента. Все пациенты в контрольной и исследуемой группах получили от 1 до 6 курсов химиотерапии, а большинство получили 3-6 циклов химиотерапии. По 3 цикла химиотерапии получили 12 пациентов из группы А и 11 пациентов из группы Б. По 6 циклов химиотерапии было проведено 6 пациентам из группы А и 13-ти из группы Б. Всего было проведено циклов химиотерапии в контрольной группе А — 165, в группе Б — 179. Среднее количество курсов на пациента в группе А составило 3,9, в группе Б — 3,97. Оценка гематологической токсичности основывалась на выявлении частоты развития нейтропении и лейкопении в двух сравниваемых группах по количеству циклов. В группе А нейтропения была оценена по результатам 155 циклов химиотерапии, в группе Б по 154 циклам. Лейкопения оценивалась в группе А по результатам 157, а в группе Б — 155 циклов. Пациенты группы Б получали дикарбамин в дозе 100 мг ежедневно, начиная за 5 дней до химиотерапии и далее во время всех циклов химиотерапии. Учитывая продолжительность курса химиотерапии (21 день), курсовая доза дикарбамина составила 2,1 грамм. Применение схемы химиотерапии ТАС в группе А (контроль) привело к развитию, в основном нейтропении и лейкопении. Лимитирующей была нейтропения, что соответствует данным литературы. Как видно из табл. 3, нейтропения IV степени была в 1,8 раз достоверно меньше в группе Б (дикарбамин) в сравнении с группой А (контроль): 22 против 39 циклов лечения (p=0,016). Статистически значимое уменьшение частоты возникновения лейкопении 3 степени в 1,6 раз отмечено также в группе Б: 25 против 40 циклов в группе А (контроль) (p= 0,042). Анализ показателей количества проведенных курсов и отсрочки лечения представлен в табл. 5. Видно, что в группе Б по 6 циклов химиотерапии получили 13 пациентов против 6 пациентов в группе А. Из-за нейтро- или лейкопении отсрочек следующего цикла лечения в группе Б (дикарбамин) также было меньше: 6,7% (3 пациента) против 16,7% (7 пациентов) в группе А. На фоне применения дикарбамина каких-либо проявлений его непереносимости не отмечено.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что проведение адьювантной химиотерапии с включением таксотера сопровождается повышенной частотой развития нейтропении и лейкопении III-IV степени и сопровождается задержкой последующих циклов лечения. На фоне приема дикарбамина отмечено достоверное снижение частоты частоты развития нейтропении IV степени в 1,8 раза (p=0,016) и лейкопении III степени в 1,6 раз (p=0,042). Интенсивность химиотерапии на фоне приема дикарбамина была выше ввиду снижения эпизодов отсрочки лечения. Хороший профиль безопасности дикарбамина и удобство применения в амбулаторных условиях способствует снижению случаев госпитализации, сохранению работоспособности и улучшению качества жизни пациента.

Полученные данные позволяют считать, что применение дикарбамина при проведении хи-

миотерапии с таксанами снижает риск развития лимитирующих гематологических осложнений. Учитывая широкое использование таксанов при адьювантной химиотерапии РМЖ, дикарбамин следует рассматривать как эффективное средство улучшения переносимости лечения. Развитие исследований позволит разработать лучшие варианты сопроводительной терапии у большго числа пациенток.

Таблица 1.

Характеристика больных раком молочной железы

Параметры		Группа А (контроль)	Группа Б (дикарбамин)	Р
Общее число		42	45	
Возраст, лет		49,1±1,54	46,9±1,23	0,267
Общее состояние по ВОЗ	0	38 (90,5%)	40 (88,9%)	0,808
	1	4 (9,5%)	5 (11,1%)	0,808
Стадия	1а	2	2	0,944
	1б	1	-	0,298
	2а	14	14	0,825
	2б	10	8	0,488
	3а	4	5	0,808
	3б	22	16	0,114

Таблица 2.

Распределение пациентов в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии

Число курсов	Группа А (контроль)		Группа Б (дикарбамин)	
	Количество больных	Общее число курсов	Количество больных	Общее число курсов
1	1	1	2	2
2	1	-	-	-
3	12	36	11	33
4	18	72	9	36
5	4	20	6	30
6	6	36	13	78
Всего	42	165	45	179
Среднее-число курсов на больную	3,9		3,97	

Таблица 3.

Частота развития нейтропении по числу оцененных курсов

Степень токсичности по ВОЗ	Группа А (контроль)	Группа Б (дикарбамин)	Р
0	52	50	0,840
1	12	20	0,130
2	23	26	0,623
3	29	36	0,314
4	39	22	0,016
Число оцененных циклов	155	154	

Таблица 4.

Частота развития лейкопении по числу оцененных курсов

Степень токсичности по ВОЗ	Группа А (контроль)	Группа Б (дикарбамин)	Р
0	53	50	0,778
1	23	28	0,415
2	38	47	0,225
3	40	25	0,042
4	3	5	0,463
Число оцененных циклов	157	155	

Таблица 5.

Отсрочка лечения по причине нейтро- и лейкопении

Показатель	Группа А (контроль)	Группа Б (дикарбамин)	Р
Число больных	7 /42 (16,7%)	3/45 (6,7%)	<0,144
Количество курсов	9/165 (5,5%)	5/179 (2,79%)	<0,212

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б., Бесова Н.С. Топчиева С.В. и др. Окончательные результаты кооперированных исследований препарата дикарбамин в качестве гемапротектора при комбинированной химиотерапии у онкологических больных// Вопр. онкол. — 2009. — Т.55.- С.627-633.
2. Варлан Г.В., Петухова И.Н. Роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в профилактике и лечении фебрильной нейтропении // Сиб. Онкол. журнал. — 2009.- №1(31). — С.56-63.
3. Гарин А.М., Горбунова В.А., Бычков М.Б. и др. Результаты кооперированного клинического изучения препарата дикарбамин по II фазе в качестве протектора лейкопоэза у онкологических больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии. // Вопр. онкол. — 2004. -Т.50.- С.184-188.
4. Гершанович М.Л. Филатова Л.В. Эффективность дикарбамина в качестве протектора миелодепрессии у больных Лимфомой Ходжкина при комбинированной химиотерапии. // Вопр. онкол. — 2007.-Т.53.-№5.-С.589-595.
5. Жукова Л.Г., Абрамов М.Е., Вахабова Ю.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения отечественного рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Нейпомакс у больных раком молочной железы,получающих химиотерапию доксорубицином и доцетакселом. // Современ. онкол.-2009. — Т.11.- №3.- С.50-53.
6. Bums H, Perez E, Nabholtz J-M. Docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide versus 5-fluorouracil / doxorubicin / cyclophosphamide in the adjuvant setting (BCIRG 001): Understanding the Implications. Cancer Conference Highlights — Taxanes in the treatment of Operable Breast Cancer. 2002^ Vol. 6 (12).- P. 7–8.
7. Early Breast Cancer Trialists\' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.// Lancet 2005. — Vol. 365. — P. 1687–717.

8. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG et al. HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer. // N Engl. J.Med.- 2007.- Vol. 357.- P. 1496–1506.
9. Jones S, Holmes F, O\'Shaughnessy J et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older.// Breast Cancer Res Treat 2007.-Vol. 106 (Suppl. 1).- S5 (Abstr.12).
10. Jones S, Holmes F, O\'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology research trial 9735. // J Clin Oncol 2009.- Vol. 27 (8).- P. 1177–1183.
11. Martin M, Lluch A, Segu M A et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. // Ann Oncol 2006.- Vol. 17.- P. 1205–1212.
12. Martin M, Pienkowsky T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.// N Engl J Med. -2008.- Vol. 352 (22).- P. 2302–2312.
13. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. TAC versus FAC as adjuvant chemotherapy for high-risk node-negative breast cancer: results of the GEICAM 9805 trial. // Ann Oncol 2008. — Vol. 19 (Suppl. 8). viii 77; Abstr. 1830.
14. Martin M, Segui MA, Anton A et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. // N Engl J Med 2010. — Vol. 363. — P. 2200–2210.
15. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J.Cein. Oncol.-2006. — Vol. 24 (36). — P. 5664–5671.