

УДК 55.6

К ВОПРОСУ О ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

^{1,3}Поляков И.С., ^{2,3}Смагина М.В.

¹Краснодарская краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, e-mail: kkb1.priemnaya@gmail.com;

²НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

³АНО «НИМЦ «Геронтология»

Современная онкология обладает постоянно расширяющимся арсеналом химиотерапевтических агентов, которые используются с целью эрадикации опухолевой ткани или максимального уменьшения опухолевой массы, достижения значительной ремиссии и увеличения выживаемости больных. В статье изложены основные результаты исследований по выявлению гематологических осложнений при применении различных вариантов полихимиотерапии. Проведена оценка содержания лейкоцитов, тромбоцитов, а также клеток красной крови. Достоверно показано, что системные гематологические токсические реакции при проведении полихимиотерапии и таргетной терапии у больных раком легкого в большинстве случаев были умеренными. При этом системные гематологические токсические реакции были менее выраженные у пациентов, получавших таргетную терапию. В группах больных, получающих стандартную и таргетную полихимиотерапию, побочные эффекты, в целом, были невыраженными, носили обратимый характер и не приводили к прерыванию лечения.

Ключевые слова: онкология, анестезиология, рак легкого

THE HEMATOLOGIC COMPLICATIONS OF LUNG CANCER CHEMOTHERAPY OPTIONS

^{1,3}Polyakov I.S., ^{2,3}Smagina M.D.

¹Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, e-mail: kkb1.priemnaya@gmail.com;

²Institute of St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg;

³ANO «Research medical center of Gerontology»

Contemporary oncology is the ever-increasing arsenal of chemotherapy agents that are used with the aim of eradication of tumor tissue or reduce tumor mass, achieving significant remission and increase the survival of patients. The article describes the main results of the research on detection of hematological complications in applying various options for chemotherapy. Assessing the content of leukocytes, platelets, as well as red blood cells. It is shown that systemic hematologic toxic reaction to chemotherapy and targeted therapy in lung cancer patients in most cases have been mild. The system hematological toxic reaction was less pronounced in patients treated with therapy. In groups of patients receiving standard and with polychemotherapy, side effects do not result in interruption of the treatment.

Keywords: oncology, anesthesiology, lungcancer

Основной задачей лекарственных средств, используемых в химиотерапии, является уничтожение раковых клеток при нанесении минимального урона здоровым элементам человеческого тела. Для достижения данной цели ученые стараются определить уникальные характеристики, свойственные злокачественным клеткам опухолей, отличающие данные элементы от здоровых тканей. Отдельные свойства раковых клеток могут служить целью для химиотерапевтических препаратов и отличать данные элементы от здоровых тканей. Одной из основных отличительных черт опухолей является быстрый рост и неконтролируемое размножение клеток [1, 2, 3, 4]. Вот почему резонно много внимания уделяется циклу размножения клетки и воздействию на отдельные стадии данного процесса. При химиотерапии больше всего страдают элементы, которые характеризуются

быстрым ростом и размножением. Вышеупомянутая особенность становится очевидной при рассмотрении основных побочных эффектов данного метода лечения.

Цель исследования – провести анализ основных гематологических осложнений при применении различных методов полихимиотерапии.

Задача исследования: изучить частоту встречаемости отдельных гематологических симптомов при различных вариантах полихимиотерапии, а также эффективность лечения в возрастном и клиническом аспектах.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 122 больных с раком легкого. Возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст $47,2 \pm 4,3$ года), мужчин – 88 чел., женщин – 34 чел. Все пациенты были отнесены к трем группам.

Были выделены следующие подгруппы:

– получающие «традиционную» (этапную) химиотерапию ($n = 50$): возраст пациентов составил от

40 до 59 лет (средний возраст $45,3 \pm 3,3$ года), мужчин – 41 чел., женщин – 9 чел.;

– получающие таргетную терапию ($n = 31$): возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст $48,4 \pm 4,4$ года), мужчин – 25 чел., женщин – 6 чел.;

– получающие симптоматическое лечение ($n = 41$): возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст $50,1 \pm 3,1$ года), мужчин – 22 чел., женщин – 21 чел.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность лечения у пациентов разных возрастных групп, получающих стандартную полихимиотерапию и таргетную терапию, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у всех больных, получающих и стандартную полихимиотерапию, и таргетную терапию, полной регрессии заболевания не наблюдалось. Эффект проявлялся в виде частичной регрессии опухоли и/или метастазов, который и равнялся общей эффективности. Общий эффект у больных, получающих стандартную полихимиотерапию, составил 8,0%. Среди больных, получающих таргетную терапию, общий эффект составил 16,1%. Стабилизация опухолевого процесса в группе пациентов, получающих стандартную терапию, зафиксирована у 23 (46,0%); в группе пациентов, получающих таргетную терапию, – у 13 (41,9%).

Таблица 1

Эффективность лечения пациентов

Степень эффективности лечения	Варианты терапии			
	Стандартная терапия ($n = 50$)		Таргетная терапия ($n = 31$)	
	Абс.	%	Абс.	%
ПЭ	0	0	0	0
ЧЭ	7	14,0	5*	16,1*
СЗ	23	46,0	13	41,9
ОЭ (ПЭ + ЧЭ)	4	8,0	5*	16,1*
ПП	16	32,0	8*	25,8*

Примечания:

ОЭ – общий эффект; ПП – прогрессирование; ПЭ – полный эффект; СЗ – стабилизация; ЧЭ – частичный эффект;

* – $p < 0,05$ между пациентами с таргетной и стандартной терапией.

Прогрессирование заболевания отмечено: у 16 (32,0%) пациентов, получающих стандартную терапию и у 8 (25,8%) пациентов, получающих таргетную терапию (рис. 1).

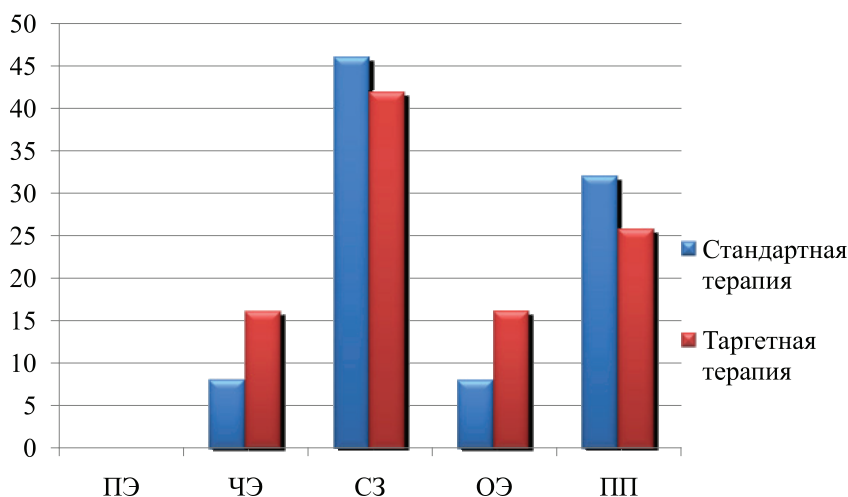


Рис. 1. Эффективность лечения при применении стандартной и таргетной полихимиотерапии

Таким образом, общий эффект у пациентов при применении таргетной терапии достоверно выше общего эффекта у пациентов, получающих стандартную полихимиотерапию. При этом прогрессирование процесса

достоверно больше у больных, получающих стандартную полихимиотерапию.

Содержание лейкоцитов в крови у пациентов как в группе, получающих стандартную терапию, так и получающих

таргетную терапию до начала лечения, было сопоставимо и составило, соответственно, $9,6 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $9,0 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 2). В контрольный срок наблюдения (4 недели после окончания курса химиотерапии) эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили, соответственно, $3,8 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и $5,9 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом снижение уровня лейкоцитов в группе пациентов, получавших стандартную терапию, было более значимым, чем среди пациентов, получавших таргетную терапию ($p < 0,05$) (рис. 2).

Содержание нейтрофилов в крови в обеих группах пациентов, получающих как стандартную терапию, так и таргетную терапию, до начала лечения было сопоставимо и составило, соответственно, $5,0 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $4,9 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 3). В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили, соответственно, $2,1 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$

и $3,6 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$; при этом у пациентов, получавших таргетную терапию, снижение уровня нейтрофилов было достоверно менее выраженным ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таблица 2

Содержание лейкоцитов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Вид терапии	Динамика	
	до начала лечения ($\cdot 10^9/\text{л}$)	во время лечения ($\cdot 10^9/\text{л}$)
Стандартная терапия	$9,6 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,5^*$
Таргетная терапия	$9,0 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3^*, **$

Примечания:

* – $p < 0,05$ между показателями после лечения и до лечения;

** – $p < 0,05$ между показателями при таргетной терапии и стандартной терапии.

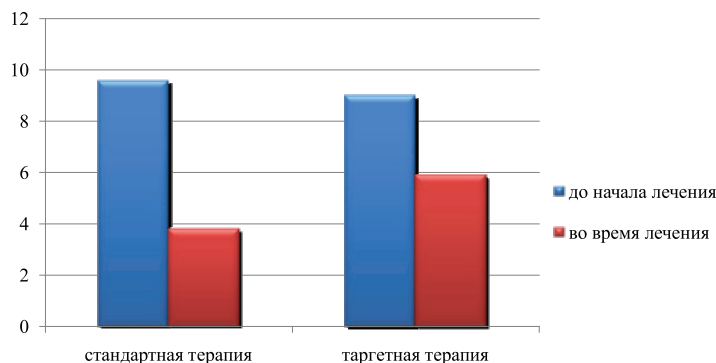


Рис. 2. Содержание лейкоцитов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Таблица 3

Содержание нейтрофилов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Вид терапии	Динамика	
	до начала лечения ($\cdot 10^9/\text{л}$)	во время лечения ($\cdot 10^9/\text{л}$)
Стандартная терапия	$5,0 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4^*$
Таргетная терапия	$4,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,1^*, **$

Примечания:

* – $p < 0,05$ между показателями после лечения и до лечения;

** – $p < 0,05$ между показателями при таргетной терапии и стандартной терапии.

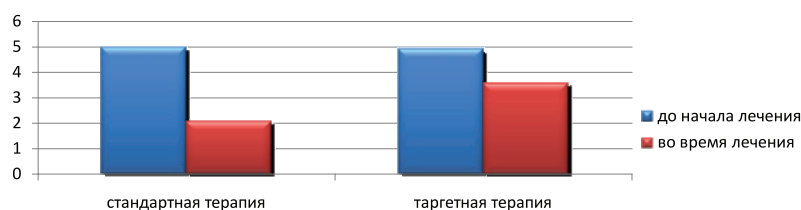


Рис. 3. Содержание нейтрофилов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Содержание эритроцитов в крови у пациентов, как в группе стандартной терапии, так и в группе таргетной терапии, до начала лечения было сопоставимо и составило, соответственно, $3,6 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и $3,8 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ (табл. 4). В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили, соответственно, $2,7 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и $3,3 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, при этом снижение уровня эритроцитов в группе пациентов, получавших стандартную терапию, было более значимым, чем среди пациентов, получавших таргетную терапию ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таблица 4
Содержание эритроцитов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Вид терапии	Динамика	
	до начала лечения ($\cdot 10^{12}/л$)	во время лечения ($\cdot 10^{12}/л$)
Стандартная терапия	$3,6 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3^*$
Таргетная терапия	$3,8 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2^{*,**}$

Примечания:

* – $p < 0,05$ между показателями после лечения и до лечения;

** – $p < 0,05$ между показателями при таргетной терапии и стандартной терапии.

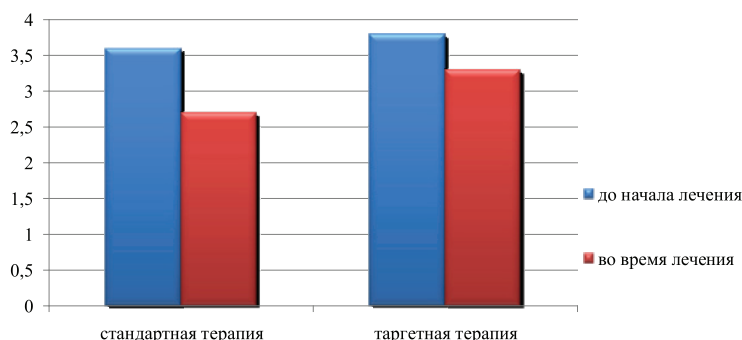


Рис. 4. Содержание эритроцитов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Таблица 5
Содержание тромбоцитов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Вид терапии	Динамика	
	до начала лечения ($\cdot 10^9/л$)	во время лечения ($\cdot 10^9/л$)
Стандартная терапия	$215,7 \pm 6,8$	$158,4 \pm 9,0^*$
Таргетная терапия	$209,3 \pm 5,2$	$187,5 \pm 6,6^{*,**}$

Примечания:

* – $p < 0,05$ между показателями после лечения и до лечения;

** – $p < 0,05$ между показателями при таргетной терапии и стандартной терапии.

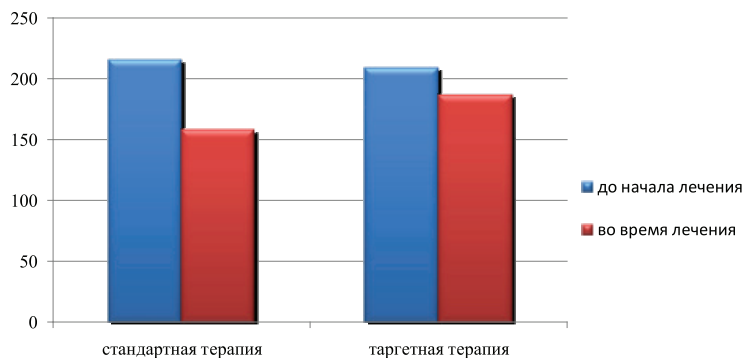


Рис. 5. Содержание тромбоцитов в крови больных раком легкого до и в процессе терапии

Содержание тромбоцитов в крови у пациентов, как в группе стандартной терапии, так и в группе таргетной терапии, до начала лечения было сопоставимо и составило, соответственно, $215,7 \pm 6,8 \cdot 10^9/л$ и $209,3 \pm 5,2 \cdot 10^9/л$ (табл. 5). В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили, соответственно, $158,4 \pm 9,0 \cdot 10^9/л$ и $187,5 \pm 6,6 \cdot 10^9/л$. При этом снижение уровня тромбоцитов в группе пациентов, получавших стандартную терапию, было более значимым, чем среди пациентов, получавших таргетную терапию ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень тромбоцитов во время лечения при применении таргетной терапии выше, чем при стандартной терапии (рис. 5).

Известно, что анализ только средних показателей содержания форменных элементов в сыворотке крови не отражает частоту гематологических осложнений. Изучение частоты таких осложнений показало следующее (табл. 6). Мы отмечали лейкопению у 13 пациентов, получавших стандартную терапию, что составило 26,0%, и у 3 пациентов (9,7%), получавших таргетную терапию, причем при назначении таргетной терапии лейкопения наблюдалась достоверно реже ($p < 0,05$).

Такие же закономерности выявлены в отношении частоты нейтропении и тромбоцитопении. Нейтропения отмечалась у 10 пациентов (20,0%), получавших стандартную терапию, и у 2 пациентов (6,5%), получавших таргетную терапию, причем при назначении таргетной терапии нейтропения наблюдалась достоверно реже ($p < 0,05$). Тромбоцитопения диагностирована у 11 пациентов (22,0%), получавших стандартную

терапию, и у 2 пациентов (6,5%), получавших таргетную терапию, причем при назначении таргетной терапии тромбоцитопения наблюдалась достоверно реже ($p < 0,05$).

Случаи анемии у пациентов, получавших стандартную и таргетную терапию, наблюдались у 6 (12,0%) и 4 (12,9%) соответственно. При этом отличий в частоте анемии в зависимости от вида терапии выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 6

Гематологическая токсичность различных методов терапии рака легкого

Вид токсичности	Виды терапии			
	Стандартная терапия (n = 50)		Таргетная терапия (n = 31)	
	Абс.	%	Абс.	%
Лейкопения	13	26,0	3*	9,7*
Нейтропения	10	20,0	2*	6,5*
Анемия	6	12,0	4	12,9
Тромбоцитопения	11	22,0	2*	6,5*

Примечание. * $p < 0,05$ между показателями у пациентов, получающих таргетную и стандартную терапию.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1) у всех больных, получающих и стандартную полихимиотерапию, и таргетную терапию, полной регрессии заболевания не наблюдалось;

2) при проведении стандартной терапии достоверно чаще встречались такие гематологические симптомы, как лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;

3) достоверных отличий в частоте анемии в зависимости от вида терапии выявлено не было.

Список литературы

1. Клинические аспекты применения клофелина в послеоперационном периоде у пожилых пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией / И.С. Сафонов, А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев, И.И. Зарадеж // Успехи геронтологии. – 2009. – № 3. – С. 496–498.

2. Особенности диагностики и лечения рака легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, С.А. Седых // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 5–17.

3. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей легкого / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, О.В. Ликин // Терапевтический архив. – 2004. – № 10. – С. 5–13.

4. Рак легкого. Респираторная медицина / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, С.А. Седых / под ред. А.Е. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 2. – С. 15–44.

5. Терапия рака легкого в пожилом и старческом возрасте и проблемы лечения сопутствующей соматической патологии / А.Н. Полторацкий, К.И. Прошаев, А.Н. Ильницкий, Г.А. Рыжак, М.А. Чаплыгина, В.В. Люцко // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8, ч. 2. – С. 392–395.

6. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 240 с.; ил.

7. Long-term clinical and functional results of sleeve lobectomy for primary lung cancer / J.Deslauriers, P.Gaulin, M.Beaulieu et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1986. – Vol. 92. – P. 871.

References

1. Safonov I.S., Ilnickij A.N., Proshhaev K.I., Zарадеж I.I., Klinicheskie aspekty primeneniya klofelina v posleoperacionnom periode u pozhilyx pacientov s soputstvuyushhej arteriальной гипертензией, Uspekhi gerontologii, 2009, no. 3, pp. 496–498.

2. Traxtenberg A.X., Kolbanov K.I., Sedyx S.A., Osobennosti diagnostiki i lecheniya rakallegkogo, Pulmonologiya, 2008, no. 4, pp. 5–17.

3. Chissov V.I., Traxtenberg A.X., Kolbanov K.I., Likin O.V. Oshibki v diagnostike i lechenii zlokačhestvennyx opuxolej legkogo, Terapevčeskij arxiv, 2004, no. 10, pp. 5–13.

4. Traxtenberg A.X., Kolbanov K. I., Sedyx S.A. Rak legkogo. Respiratornaya medicina / Chuchalin A.E (red.). Moscow, GEOTAR-Media, 2007. Vol. 2, pp. 15–44.

5. Poltorackij A.N., Proshhaev K.I., Ilnickij A.N., Ryzhak G.A., Chaplygina M.A., Lyucko V.V. Terapiya rakallegkogo v pozhilom i starcheskom vozraste I problem lecheniya soputstvuyushhej somaticheskoj patologii, Fundamentalnye issledovaniya, 2012, no. 8, ch. 2, pp. 392–395.

6. Chissov V.I. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Rossii v 2011 godu / Pod red. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. Moscow, FGBU «MNIОI im. P.A. Gercena» Minzdravsocrazvitiya Rossii, 2012. 240 p., ill.

7. Deslauriers J., Gaulin P., Beaulieu M. et al. Long-term clinical and functional results of sleeve lobectomy for primary lung cancer, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1986. Vol. 92, pp. 871.

Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., доцент, заместитель директора, АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва;

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 17.10.2013.