
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 618.19-006.6:612.119:615.28

МЕХАНИЗМЫ УГНЕТЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ ДОКСОРУБИЦИН/ДОЦЕТАКСЕЛ

**В.Е. Гольдберг¹, Т.Ю. Хричкова², В.В. Жданов², Н.О. Попова¹,
В.А. Шаталова¹, Е.И. Симолина¹, Е.С. Бурштейн¹, Е.А. Дудникова¹,
Д.М. Подоплекин¹**

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹

НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск²

634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: popovan@oncology.tomsk.ru¹

Изучены токсические эффекты комбинации доксорубицин/доцетаксел у больных раком молочной железы III–IV стадии в отношении эритроидного и гранулоцитарного ростков гемопоэза, а также детально исследованы процессы их восстановления. Показано, что интенсивное созревание эритроидных и гранулоцитарных колониеобразующих единиц обеспечивает регенерацию кроветворения даже в условиях сниженной пролиферативной активности данных клеток, что, в свою очередь, ведет к накоплению в костном мозгу зрелых эритрокариоцитов, а также незрелых и зрелых нейтрофильных гранулоцитов.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, эритропоэз, гранулоцитопоэз.

MECHANISMS OF HEMOPOIESIS INHIBITION AND RESTORATION USING THE DOXORUBICIN/DOCETAXEL REGIMEN IN BREAST CANCER PATIENTS

V.Ye. Goldberg¹, T.Yu. Khrichkova², V.V. Zhdanov², N.O. Popova¹,

V.A. Shatalova¹, Ye.I. Simolina¹, Ye.S. Burshtein¹, Ye.A. Dudnikova¹, D.M. Podoplyekin¹

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹

Pharmacology Research Institute, SB RAMS, Tomsk²

12/1, Savinykh Street, 634028-Tomsk, e-mail: popovan@oncology.tomsk.ru¹

Side effects of doxorubicine/docetaxel regimen with regard to erythroid and granulocytic sprouts of hemopoiesis as well as the processes of their restoration were studied in patients with stage III–IV breast cancer. Intensive maturation of erythroid and granulocytic colony forming units was shown to provide hemopoiesis regeneration even in conditions of reduced proliferative activity of these cells resulting in accumulation of mature erythrocytes and mature and immature neutrophil granulocytes in the bone marrow.

Key words: breast cancer, chemotherapy, erythropoiesis, granulocytopenia.

В настоящее время четко обозначены критерии отбора больных раком молочной железы (РМЖ) для цитостатической терапии: метод показан при агрессивном течении, наличии висцеральных метастазов или большом количестве опухолевых очагов, при негативных рецепторах эстрадиола и прогестерона в опухоли, при повышенной экспрессии Her-2-neu, при коротких сроках безметастатического периода болезни, и чаще молодым менструирующим женщинам [1, 6].

Наиболее эффективными и часто используемыми являются комбинации, включающие

антрациклины и таксаны, особенно у больных с висцеральными метастазами и, в частности, с метастазами в печени. По мнению ряда исследователей, эффективность комбинации доцетаксела с доксорубицином в качестве I линии химиотерапии составляет от 55 до 94 %, при II линии лечения – от 36 до 59% и сопровождается наиболее высокой выживаемостью [5, 10, 11].

Предпосылками для создания схемы доксорубицин/доцетаксел явились: наибольшая эффективность каждого препарата в режиме монотерапии, отсутствие перекрестной резистентности и фар-

макокинетического взаимодействия, различные механизмы их действия и профили токсичности, за исключением миелосупрессивных эффектов вышеуказанных цитостатиков. В частности, при оценке гематологической токсичности указанной схемы выявлено, что нейтропения III–IV степени развилась у 85–90 %, а фебрильная нейтропения – у 30–40 % пациенток, получавших лечение комбинацией доксорубицин/доцетаксел [8, 9].

Учитывая несомненную клиническую значимость последствий миелосупрессии, а также принимая во внимание тот факт, что патогенетически обоснованный подбор гемостимулирующих средств невозможен без глубокого понимания процессов, развивающихся со стороны системы крови на фоне цитостатической терапии, можно утверждать, что изучение механизмов угнетения и восстановления эритроидного и гранулоцитарного ростков гемопоэза в условиях химиотерапии представляет несомненный интерес.

Цель настоящего исследования – изучение механизмов подавления и восстановления системы крови под действием комбинации доцетаксела с доксорубицином у больных раком молочной железы III–IV стадий.

Материал и методы

Было обследовано 47 больных с морфологически верифицированным РМЖ III–IV стадий. Все пациентки получали химиотерапию по схеме, включающей внутривенное введение 50 мг/м² доксорубицина (адриабластин, Фармация и Апджон С.п.А., Италия) в 1-й день и 75 мг/м² доцетаксела (таксотер, Авентис Фарма, С.А., Франция) – во 2-й день. Длительность цикла составляла два дня, а интервал между курсами – 3 нед. Показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии.

Капиллярную кровь для исследования забирали до и после каждого цикла цитостатического лечения. Проведение преднизолоновых проб и стерильных пункций осуществляли до начала лечения, а также после I и II курсов химиотерапии. Определение показателей периферической крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, гемограмма) и дифференциальный подсчет миелограмм в стерильном пунктате производили стандартными гематологическими методами [4].

Клонирование клеток-предшественников гранулоцитопоэза (КОЕ-Г) и эритропоэза (КОЕ-Э)

из неприлипающих кариоцитов костного мозга и периферической крови больных, выделенных на градиенте плотности Histopaque–1077 (Sigma, США) (концентрация клеток $2,0 \times 10^5$ мл), осуществляли в полувязкой питательной среде на основе метилцеллюлозы. Интенсивность дифференцировки гемопоэтических предшественников определяли по величине индекса созревания (соотношение колоний к кластерам). Пролиферативную активность КОЕ изучали методом клеточного самоубийства с использованием гидроксимочевина [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ онкологии СО РАМН.

Результаты и обсуждение

При применении исследуемой схемы в лечении больных РМЖ прослеживались адекватные компенсаторные сдвиги со стороны эритроидного ростка кроветворения: ускоренная дифференцировка незрелых эритрокариоцитов приводила к значительному возрастанию содержания в костном мозгу зрелых элементов эритропоэза, способных восполнять дефицит клеток в периферической крови, что и объясняло отсутствие лабораторных признаков анемии у данной группы пациентов.

Глубокий резерв красного ростка гемопоэза, представленный коммитированными клетками-предшественниками, значительно возрастал в условиях химиотерапии по схеме доксорубицин/доцетаксел (рис. 1В). Как известно, полноценным механизмом гемопоэтической репарации является ускорение деления кроветворных предшественников на фоне высокой интенсивности их созревания [2]. Именно такая ситуация наблюдалась со стороны КОЕ-Э в костном мозгу у больных РМЖ при применении исследуемого химиотерапевтического режима, что проявилось в росте на 35 % от исходного уровня доли эритроидных прекурсоров в S-фазе митотического цикла уже перед вторым курсом лечения (рис. 1Д). Далее имело место снижение указанного показателя на фоне прогрессивного нарастания (до 127 % от уровня до начала химиотерапии) скорости созревания колониеобразующих единиц эритропоэза (рис. 1Д, 1Е).

Проведенные нами исследования показали, что общее количество лейкоцитов (ОКЛ) у пациентов, леченных с использованием препарата из группы

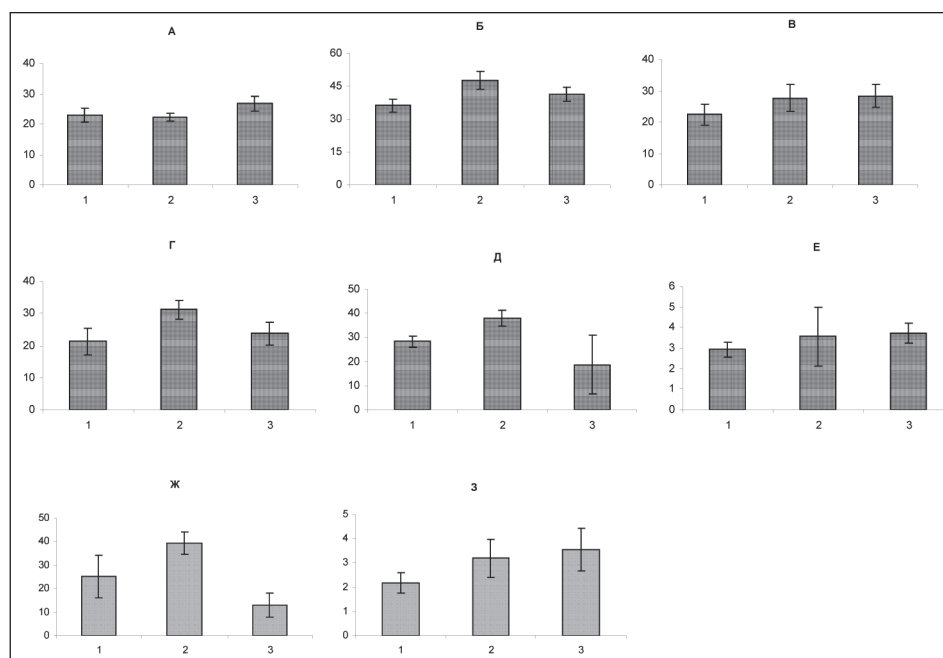


Рис. 1. Изменения содержания незрелых (А, %) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (Б, %), количество КОЕ-Э (В, на 10^5 неприлипающих мононуклеаров), количество КОЕ-Г (Г, на 10^5 неприлипающих мононуклеаров), доля КОЕ-Э в S-фазе митотического цикла (Д, %), интенсивность созревания КОЕ-Э (Е), доля КОЕ-Г в S-фазе митотического цикла (Ж, %), интенсивность созревания КОЕ-Г (З) в костном мозгу больных раком молочной железы III–IV стадии в динамике противоопухолевой химиотерапии по схеме доксорубин/доцетаксел. По оси абсцисс – сроки исследования (1 – до лечения, 2 – после первого курса, 3 – после второго курса), по оси ординат – значения показателя; доверительные интервалы при $p < 0,05$

таксанов в сочетании с доксорубицином, уменьшилось более чем в 2 раза, уже после первого курса химиотерапии. По окончании 3-недельного перерыва отмечалось почти полное восстановление числа лейкоцитов, сменяющееся достоверным падением в ответ на второй курс специального лечения, однако менее выраженным, чем после завершения первого курса. В дальнейшем количество лейкоцитов сохранялось на достаточно высоком уровне, достоверно не отличаясь от значений до начала цитостатического воздействия. Уменьшение ОКЛ в большей степени было обусловлено снижением содержания сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, что является закономерным результатом воздействия цитостатических препаратов на клеточную продукцию.

Анализ стерильных пунктатов показал наличие компенсаторных сдвигов со стороны гранулоцитарного роста кроветворения. Так, уже перед началом второго курса химиотерапии содержание зрелых нейтрофильных гранулоцитов (ЗНГ) достоверно выросло более чем на 31 % в сравнении

с уровнем до начала лечения (рис. 1Б). В дальнейшем, в следующей точке оценки, имело место достоверное возрастание как ЗНГ, так и незрелых нейтрофильных гранулоцитов в среднем на 15 % от исходного уровня (рис. 1А, 1Б). Это обстоятельство, возможно, обусловлено отсутствием значительных повреждений комбинацией доксорубин/доцетаксел способных к митозу предшественников гранулоцитопоэза, что создает основу для активации регенераторных процессов в костном мозгу на ранних этапах цитостатической болезни [2] и косвенно свидетельствует о нарастающей активации в ходе химиотерапии как процессов пролиферации, так и дифференцировки клеток гранулоцитарного ряда под воздействием указанных препаратов.

Подтверждением данного предположения является существенное увеличение содержания в кроветворной ткани коммитированных предшественников гранулоцитопоэза как следствие активации процессов пролиферации и дифференцировки вышеназванных клеток уже по окончании первого курса химиотерапии (рис. 1Г, 1Ж, 1З). После вто-

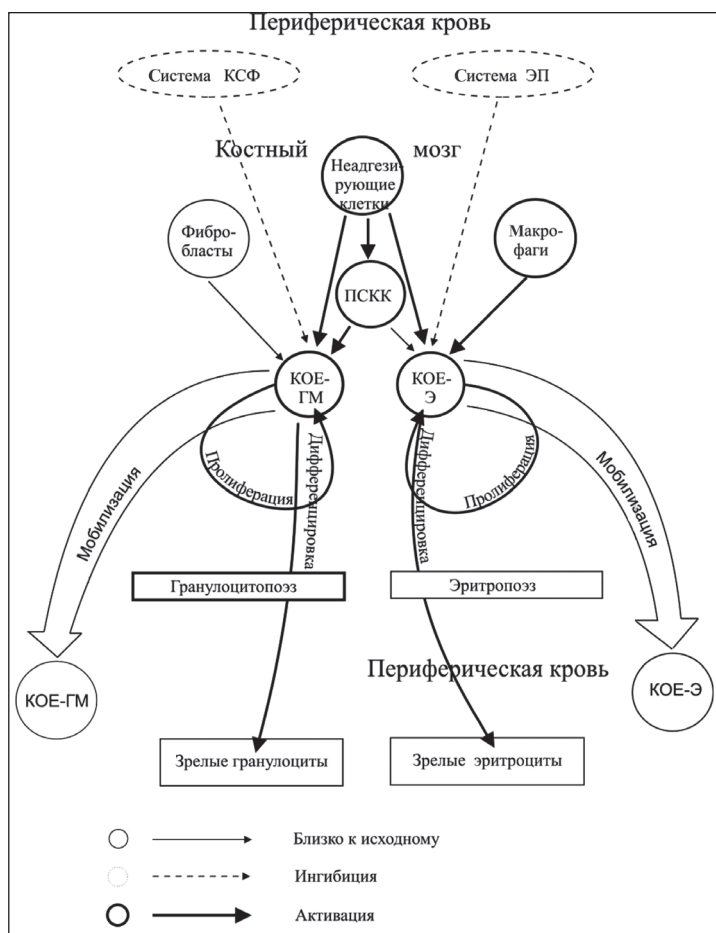


Рис. 2. Схема регуляции эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения в условиях применения химиотерапевтической схемы доксорубин/доцетаксел у больных раком молочной железы III–IV стадии

рого курса число КМФ-Г оставалось повышенным, хотя и без достоверных различий в сравнении с исходным уровнем, что связано, с одной стороны, с определенным истощением пролиферативного потенциала клеток-предшественников (рис. 1Ж), а с другой – с еще более значительным увеличением (в 1,6 раза) индекса созревания гранулоцитарных прекурсоров (рис. 1З).

Таким образом, можно заключить, что в условиях цитостатической терапии по схеме доксорубин/доцетаксел важнейшее значение в поддержании кроветворения на должном уровне и нивелировании токсических эффектов химиопрепаратов играет ускорение созревания гемопоэтических предшественников, накапливающихся в костном мозгу в результате возрастания их пролиферативной активности на ранних этапах цитостатической

болезни. Увеличение интенсивности дифференцировки указанных элементов (даже в условиях подавления пролиферации) приводит к возрастанию клеточности в отделах морфологически дифференцируемых и зрелых элементов костного мозга и периферической крови (рис. 2).

Полученные данные о механизмах, лежащих в основе изменений в системе крови под влиянием изученной схемы химиотерапии, во многом объясняют достаточно хорошую переносимость препаратов, что особенно актуально в связи с расширяющимся диапазоном применения таксансодержащих режимов цитостатического лечения [7].

Выявленные закономерности могут быть положены в основу разработки патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений со

стороны системы крови при лечении цитостатической миелосупрессии, возникающей в условиях химиотерапии по схеме доксорубицин/доцетаксел, а также создания новых оригинальных препаратов, стимулирующих кроветворение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Прогресс в лекарственном лечении диссеминированного рака молочной железы // Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 59–63.
2. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопозиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT, 1999. 128 с.
3. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992. 272 с.
4. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина, 1977.
5. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. Таксотер в химиотерапии рака молочной железы // Русский медицинский журнал (Онкология). 2006. Т. 14, № 24. С. 1753–1757.
6. Dumontet C., Krajewska M., Treilleux I. et al. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16 (15). P. 3988–3997.
7. Herceg D., Vrbanc D. The role of taxanes in breast cancer chemotherapy: what's new 15 years after? // Lijec. Vjesn. 2009. Vol. 131 (5–6). P. 133–141.
8. Ishikawa T., Shimizu S., Momiyama N. et al. Advanced in breast cancer chemotherapy // Nippon Rinsho. 2006. Vol. 64. P. 529–535.
9. Nabholz J.M., Gligorov J. The role of taxanes in the treatment of breast cancer // Expert Opin. Pharmacother. 2005. Vol. 6. P. 1073–1094.
10. Nabholz J.M., Riva A. Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? // Oncologist. 2001. Vol. 6. P. 5–12.
11. Pronzato P. New therapeutic options for chemotherapy-resistant metastatic breast cancer: the epothilones // Drugs. 2008. Vol. 68 (2). P. 139–146.

Поступила 11.07.11