

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

УДК 618.19–006.6–089.87–059:615.277.3.015.2:615.849.114].065–076.616.155.011(045)

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПОЛИХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова

Саратовский государственный медицинский университет Росздрава

Проведенная впервые в данной работе оценка гематологических сдвигов на фоне общепринятой терапии различных клинических форм рака молочной железы (РМЖ): узловой (I–IIA стадия) и (IIB стадия), а также первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ, позволили выявить общие закономерности развития прогностически неблагоприятных изменений со стороны клеточного состава крови. Выявленные закономерности сдвигов клеточного состава крови у больных РМЖ необходимо использовать для оценки степени цитотоксического действия полихимио- и лучевой терапии. В то же время очевидна целесообразность применения между курсами лучевой и полихимиотерапии антигипоксантов-мембранопротекторов, стимуляторов гемопоэза.

Ключевые слова: рак молочной железы, полихимиотерапия, лучевая терапия, цитотоксический эффект.

POSSIBILITIES OF EVALUATION OF THE CYTOTOXIC EFFECTS OF POLYCHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER ACCORDING TO CELLULAR COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD

V. Yu. Barsukov, V. N. Plokhov, N. P. Tchesnokova

Abstract. Assessment of hematological shifts after routine treatment of different clinical forms of breast cancer: nodal breast cancer of stages I–IIA and IIB as well as primary edematous infiltrative breast cancer, was first performed in this research. This assessment enabled us to reveal general regularities in development of unfavorable changes in cellular composition of the blood. To assess the degree of cytotoxic effect of polychemotherapy and radiation therapy, the revealed trends in cellular blood composition shifts in patients with breast cancer should be considered. It is also evident that treatment with antihypoxants-membrane protectors and haemopoiesis stimulators – is reasonable between the periods of radiation therapy and polychemotherapy.

Key words: breast cancer, polychemotherapy, radiotherapy, cytotoxic effect.

Как известно, полихимио- и лучевая терапия (ЛТ) оказывает выраженный цитотоксический эффект не только на малигнизированные клетки, но и на клетки непораженных органов и тканей, вызывая развитие синдрома цитолиза, угнетение функции костного мозга, развитие общей интоксикации [1, 2, 4–6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительную оценку клеточного

состава периферической крови при различных клинических формах рака молочной железы (РМЖ) до лечения и в динамике комплексной терапии, соответствующей современным схемам лечения больных РМЖ [3, 7–9].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей периферической крови проведено в трех группах больных РМЖ на различных этапах адекватной комплексной тера-

пии: у 34 пациенток с I–IIA стадиями заболевания (узловая форма РМЖ без регионарных метастазов, I группа наблюдения), у 34 пациенток со IIB стадией заболевания (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов, II группа наблюдения) и у 34 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г. Саратова с 2005 по 2007 г. Контрольную группу составили 34 клинически здоровые женщины.

Подсчет форменных элементов крови и их окончательная идентификация производилась на аппарате "SYSMEX K-1000".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как оказалось, в момент поступления в стационар у больных I группы наблюдения (I–IIA стадия) не возникало сколько-нибудь выраженных изменений количественных и качественных показателей красной крови и тромбоцитов в крови. Что касается показателей белой крови, то общее количество лейкоцитов оставалось в пределах нормы, однако возникла моноцитопения и базофилия (табл. 1).

Спустя сутки после радикального оперативного вмешательства у больных с узловой формой РМЖ (I–IIA стадия) лишь несколько снижалось содержание гемоглобина в крови, цветовой показатель не изменялся. Общее количество лейкоцитов не изменялось, но возникали некоторые сдвиги в лейкоцитарной формуле: возрастало количество палочкоядерных нейтрофилов, развивались эозинофилия, базофилия. Указанные сдвиги свидетельствуют о реактогенном повышении активности миелоидного ростка в ответ на оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде возникало некоторое увеличение СОЭ, что свидетельствовало о возрастании содержания в крови высокомолекулярных острофазных белков, снижающих суммарный дзета-потенциал эритроцитов (табл. 1).

Целью последующих наблюдений явилась сравнительная оценка показателей периферической крови у больных с узловой формой РМЖ с локорегионарными метастазами (IIB стадия) (табл. 2).

Как оказалось, в момент поступления в стационар, то есть до проведения комплексной терапии, показатели красной крови, общее количество лейкоцитов, тромбоцитов, величина СОЭ не отличались от показателей контроля и первой группы наблюдения (I–IIA стадия). В то же время отмечалась незначительная эозинофилия и базофилия.

Далее представлялось целесообразным установить цитотоксичность используемых согласно общепринятым схемам лечения, полихимио- и лучевой терапии по показателям крови.

Как оказалось, спустя сутки после заверше-

ния трех курсов неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ), возникали нормохромная анемия, тромбоцитопения, незначительная лейкопения по отношению к исходным показателям наблюдения, а также лимфопения, моноцитоз, базофилия, эозинофилия, увеличение СОЭ.

Таблица 1

Характер изменения показателей периферической крови у больных с узловой формой РМЖ без метастазов (I группа, I–IIA стадия) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных			
			До операции		1-е сутки после операции	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Эр (10 ¹² /л)	34	4,2±0,15	34	4,1±0,18 p>0,05	34	3,9±0,17 p>0,05 p ₁ >0,05
Hb (г/л)	34	137±4,5	34	131±3,9 p>0,05	34	122 ±4,2 p<0,05 p ₁ >0,05
ЦП	34	0,94±0,021	34	0,95±0,032 p>0,05	34	0,93±0,034 p>0,05 p ₁ >0,05
Тр (10 ⁹ /л)	34	238±9,4	34	220±7,1 p>0,05	34	217 ±8,2 p>0,05 p ₁ >0,05
СОЭ (мм/ч)	34	9,8±0,65	34	10,6±0,38 p>0,05	34	12,4±0,37 p<0,001 p ₁ <0,001
Le (10 ⁹ /л)	34	6,8±0,41	34	6,7±0,37 p>0,05	34	7,1±0,47 p>0,05 p ₁ >0,05
П (%)	34	4,1±0,31	34	3,7±0,29 p>0,05	34	5,1±0,27 p<0,05 p ₁ <0,001
С (%)	34	64,1±2,32	34	65,3±3,31 p>0,05	34	63,2±3,14 p>0,05 p ₁ >0,05
Li (%)	34	24,2±1,12	34	23,4±1,34 p>0,05	34	22,7 ±1,24 p>0,05 p ₁ >0,05
М (%)	34	5,0±0,21	34	4,2±0,16 p<0,05	34	5,3±0,14 p>0,05 p ₁ <0,001
Э (%)	34	2,0±0,19	34	2,4±0,15 p>0,05	34	2,8±0,13 p<0,001 p ₁ <0,05
Б (%)	34	0,6±0,01	34	0,8±0,02 p<0,001	34	0,9±0,06 p<0,001 p ₁ >0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; p₁ – рассчитано по отношению к соответствующим показателям данной группы больных до лечения (на момент поступления в стационар). Эр – эритроциты, Hb – гемоглобин; ЦП –

(24)

цветовой показатель; Тр – тромбоциты; Le – лейкоциты; П – палочкоядерные нейтрофилы; С – сегментоядерные нейтрофилы; Li – лимфоциты; М – моноциты; Э – эозинофилы.

Таблица 2

Характер изменения показателей периферической крови у больных с узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (II группа, IIB стадия) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных							
			До лечения		1-е сутки после НПХТ		1-е сутки после операции		1-е сутки после ЛТ	
	n	M±m	n	M±m, P	n	M±m, P	n	M±m, P	n	M±m, P
Эр (10 ¹² /л)	34	4,2±0,15	34	4,3±0,16 p>0,05	34	3,8±0,12 p<0,05 p ₁ <0,05	34	3,7±0,13 p<0,05 p ₁ <0,01	34	3,4±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001
Нб (г/л)	34	137±4,5	34	135±3,5 p>0,05	34	126±2,6 p<0,05 p ₁ <0,05	34	125±3,1 p<0,05 p ₁ <0,05	34	117±3,2 p<0,001 p ₁ <0,001
ЦП	34	0,94±0,021	34	0,92±0,031 p>0,05	34	0,93±0,026 p>0,05 p ₁ >0,05	34	0,91±0,028 p>0,05 p ₁ >0,05	34	0,90±0,022 p>0,05 p ₁ >0,05
Тр (10 ⁹ /л)	34	238±9,4	34	225±7,5 p>0,05	34	205±6,4 p<0,01 p ₁ <0,05	34	202±6,7 p<0,01 p ₁ <0,05	34	183±5,9 p<0,001 p ₁ <0,001
СОЭ (мм/ч)	34	9,8±0,65	34	10,9±0,55 p>0,05	34	14,3±0,52 p<0,001 p ₁ <0,001	34	15,2±0,55 p<0,001 p ₁ <0,001	34	18,3±0,61 p<0,001 p ₁ <0,001
Le (10 ⁹ /л)	34	6,8±0,41	34	6,9±0,36 p>0,05	34	5,7±0,27 p<0,05 p ₁ <0,05	34	6,2±0,46 p>0,05 p ₁ >0,05	34	4,9±0,24 p<0,001 p ₁ <0,001
П (%)	34	4,1±0,31	34	3,8±0,28 p>0,05	34	3,9±0,34 p>0,05 p ₁ >0,05	34	5,6±0,27 p<0,001 p ₁ <0,001	34	5,7±0,23 p<0,001 p ₁ <0,001
С (%)	34	64,1±2,32	34	65,4±3,21 p>0,05	34	67,9±2,26 p>0,05 p ₁ >0,05	34	66,5±2,28 p>0,05 p ₁ >0,05	34	68,6±2,31 p>0,05 p ₁ >0,05
Li (%)	34	24,2±1,12	34	22,4±1,71 p>0,05	34	18,2±1,13 p<0,001 p ₁ <0,05	34	16,8±1,17 p<0,001 p ₁ <0,001	34	14,5±1,14 p<0,001 p ₁ <0,001
М (%)	34	5,0±0,21	34	4,8±0,34 p>0,05	34	5,9±0,38 p<0,05 p ₁ >0,05	34	6,4±0,25 p<0,001 p ₁ <0,001	34	7,7±0,29 p<0,001 p ₁ <0,001
Э (%)	34	2,0±0,19	34	2,9±0,16 p<0,01	34	3,2±0,14 p<0,001 p ₁ >0,05	34	2,8±0,21 p<0,01 p ₁ >0,05	34	2,7±0,17 p<0,01 p ₁ >0,05
Б (%)	34	0,6±0,01	34	0,7±0,03 p<0,01	34	0,9±0,04 p<0,01 p ₁ <0,001	34	0,9±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001	34	0,8±0,02 p<0,001 p ₁ <0,01

При последующих наблюдениях, проведенных спустя сутки после операции отмечена незначительная нормохромная анемия, тромбоцитопения.

Общее количество лейкоцитов в крови не изменялось, однако возникал сдвиг лейкоцитарной формулы влево, прогрессировала лимфопения; сохранялись эозинофилия, базофилия, моноцитоз, ускорение СОЭ.

Исследования крови, проведенные спустя сутки после завершения адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) и лучевой терапии, свиде-

тельствовали о максимально выраженной нормохромной анемии, тромбоцитопении. Впервые за весь период наблюдения этой группы больных отмечены лейкопения за счет прогрессирующей лимфопении. В то же время имели место сдвиг лейкоцитарной формулы влево, развитие моноцитоза, эозинофилии, базофилии, резкое возрастание СОЭ.

Таким образом, результаты проведенных исследований показателей периферической крови у больных узловой формы РМЖ с наличием

метастазов (IIВ стадия) на фоне общепринятых схем НПХТ, оперативного вмешательства, АПХТ и лучевой терапии свидетельствуют о развитии индуцированного лечением прогрессирующего иммунодефицита в связи с резкой лимфопенией, а также о ряде других негативных цитотоксических эффектах – анемии, тромбоцитопении со всеми связанными с этими сдвигами функциональными и метаболическими расстройствами.

Последующие исследования показателей крови были проведены в динамике курсового лечения больных отечно-инфильтративной формы РМЖ. Как оказалось в этой группе наблюдения, до проведения комплексной терапии не возникало изменений со стороны красной

крови, как и в первых двух группах наблюдения. В то же время имели место нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, моноцитоз, эозинофилия, базофилия, выраженная лимфопения, ускорение СОЭ.

Последующие исследования клеточного состава крови были проведены после завершения трех курсов НПХТ и лучевой терапии, каждая из которых не только обеспечивает эрадикацию малигнизированных клеток, но и обладает выраженным цитотоксическим действием на неповрежденные клетки. Об этом свидетельствовали выраженная нормохромная анемия, прогрессирующая тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения (табл. 3).

Таблица 3

Характер изменения показателей периферической крови у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных							
			До лечения		1-е сутки после ЛТ		1-е сутки после операции		1-е сутки после АПХТ	
	n	M±m	n	M±m, P	n	M±m, P	n	M±m, P	n	M±m, P
Эр (10 ¹² /л)	34	4,2±0,15	34	4,0±0,13 p>0,05	34	3,6±0,12 p<0,01 p ₁ <0,05	34	3,4±0,17 p<0,001 p ₁ <0,01	34	3,1±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001
Нб (г/л)	34	137±4,5	34	133±3,8 p>0,05	34	119±2,5 p<0,001 p ₁ <0,01	34	116±3,6 p<0,001 p ₁ <0,01	34	105±4,1 p<0,001 p ₁ <0,001
ЦП	34	0,94±0,021	34	0,91±0,025 p>0,05	34	0,92±0,023 p>0,05 p ₁ >0,05	34	0,93±0,019 p>0,05 p ₁ >0,05	34	0,90±0,024 p>0,05 p ₁ >0,05
Тр (10 ⁹ /л)	34	238±9,4	34	214±6,9 p<0,05	34	186±6,5 p<0,001 p ₁ <0,01	34	179±7,3 p<0,001 p ₁ <0,001	34	173±7,7 p<0,001 p ₁ <0,001
СОЭ (мм/ч)	34	9,8±0,65	34	14,6±0,91 p<0,001	34	18,6±1,11 p<0,001 p ₁ <0,01	34	19,2±0,16 p<0,001 p ₁ <0,001	34	22,1±0,75 p<0,001 p ₁ <0,001
Le (10 ⁹ /л)	34	6,8±0,41	34	8,5±0,53 p<0,05	34	3,9±0,32 p<0,001 p ₁ <0,001	34	4,2±0,39 p<0,001 p ₁ <0,001	34	3,1±0,21 p<0,001 p ₁ <0,001
П (%)	34	4,1±0,31	34	6,8±0,28 p<0,001	34	8,9±0,24 p<0,001 p ₁ <0,001	34	9,1±0,56 p<0,001 p ₁ <0,001	34	10,5±0,41 p<0,001 p ₁ <0,001
С (%)	34	64,1±2,32	34	68,2±2,25 p>0,05	34	70,3±2,61 p>0,05 p ₁ >0,05	34	70,1±2,39 p>0,05 p ₁ >0,05	34	70,6±2,46 p>0,05 p ₁ >0,05
Li (%)	34	24,2±1,12	34	15,1±1,21 p<0,001	34	11,2±1,35 p<0,001 p ₁ <0,05	34	11,4±1,28 p<0,001 p ₁ <0,05	34	9,4±1,11 p<0,001 p ₁ <0,001
М (%)	34	5,0±0,21	34	6,2±0,19 p<0,001	34	5,9±0,18 p<0,01 p ₁ >0,05	34	6,3±0,24 p<0,001 p ₁ >0,05	34	6,1±0,42 p<0,05 p ₁ >0,05
Э (%)	34	2,0±0,19	34	2,9±0,22 p<0,01	34	2,8±0,15 p<0,01 p ₁ >0,05	34	2,7±0,17 p<0,01 p ₁ >0,05	34	2,6±0,16 p<0,05 p ₁ >0,05
Б (%)	34	0,6±0,01	34	0,8±0,07	34	0,9±0,05	34	0,7±0,03	34	0,8±0,04

				$p < 0,01$		$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$		$p < 0,01$ $p_1 > 0,05$		$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
--	--	--	--	------------	--	-----------------------------	--	----------------------------	--	-----------------------------

Одновременно возникали сдвиг лейкоцитарной формулы влево, развитие эозинофилии, базофилии.

Спустя сутки после оперативного вмешательства у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ показатели периферической крови не претерпевали существенных сдвигов по сравнению с предыдущим периодом наблюдения. У больных сохранялись нормохромная анемия, тромбоцитопения, лейкопения за счет лимфопении. Одновременно возникала активация миелоидного и моноцитарного ростков белой крови, на что указывало наличие моноцитоза, эозинофилии, базофилии, нейтрофильного сдвига влево. Величина СОЭ продолжала возрастать, что косвенно свидетельствует об увеличении образования высокомолекулярных острофазных белков в крови, снижающих суммарный потенциал эритроцитов.

Заключительным этапом лечения больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ являлась АПХТ. Спустя сутки после ее завершения возникали максимально выраженные за все периоды наблюдения сдвиги со стороны красной и белой крови. При этом имело место критическое снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов, прогрессировала лейкопения за счет лимфопении, сохранялись сдвиг лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия, базофилия.

Проведенная впервые в данной работе оценка гематологических сдвигов на фоне общепринятой терапии различных клинических форм РМЖ: узловой (I–IIA стадия) и (IIB стадия), а также первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ, позволили выявить общие закономерности развития прогностически неблагоприятных изменений со стороны клеточного состава крови. Так, процесс метастазирования неоплазии сочетался с базофилией и эозинофилией. Столь же высокий уровень базофилов и эозинофилов имел место уже до лечения и при отечно-инфильтративной форме РМЖ, отличающейся быстрым ростом неоплазии, более низкой дифференцировкой клеток, худшим прогнозом.

Использование адекватной комплексной НПХТ, лучевой терапии, АПХТ сопровождалось прогрессирующей лимфопенией, тромбоцитопенией, раздражением миелоидного ростка костного мозга с усилением выхода в системный кровоток палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленную закономерность сдвигов клеточного состава крови у больных РМЖ необходимо использовать для оценки степени цитотоксического действия полихимио- и лучевой терапии. В то же время очевидна целесообразность применения между курсами лучевой и полихимиотерапии антигипоксантов-мембранопротекторов, стимуляторов гемопоэза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредер В. В. // Маммология. – 2006. – № 3. – С. 48–53.
2. Лактионов К. П., Беришвили А. И. Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы // Маммология, 2006. – № 3. – С. 19–25.
3. Летагин В. П. Первичные опухоли молочной железы // Практическое руководство по лечению. – М., 2004. – 332.
4. Летагин В. П., Высоцкая И. В., Легков А. А. и соавт. // Лекция. Новые возможности лекарственной терапии злокачественных опухолей. – М., 1997. – С. 27.
5. Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф., Тюляндин С. А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб.: Грифон, 1997. – 254 с.
6. Нелюбина Л. А. // Врач. – 2003. – № 10. – С. 38–41.
7. Чеснокова Н. П., Афанасьева Г. А., Герасимова М. В. // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 7. – С. 24.
8. Ludwig H., van Belle S., Barrett-Lee P., et al. // Eur J Cancer 2004. – № 40. – P. 2293–307.
9. Peters-Engl C., Cassic P., Schmidt I. et al. // Acta Oncol. – 2005. – № 44. – P. 129–33.