

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕЖИМА ДОЦЕТАКСЕЛ / ЦИСПЛАТИН НА СОСТОЯНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РОСТКА ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

В.Е. Гольдберг¹, Т.Ю. Хричкова^{2,3}, Н.О. Попова¹, В.В. Высоцкая¹,
Е.И. Симолина¹, Ю.В. Белевич¹, В.В. Жданов², Л.А. Мирошниченко²,
Е.В. Удут², Е.В. Симанина²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск²

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск³
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, e-mail: tasha93@mail.ru²

Аннотация

Изучали токсические эффекты комбинации цисплатин / доцетаксел у больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии в отношении гранулоцитарного роста гемопоэза, а также детально исследовали процессы его восстановления. В работе представлены результаты исследования гранулоцитопоза у 45 онкологических больных в процессе специального лечения по однократной схеме TP, включающей внутривенное введение 75 мг/м² доцетаксела и затем 75 мг/м² цисплатина. Показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии. В работе были использованы гематологические, культуральные и функциональные методы оценки состояния гранулоцитарного роста гемопоэза. Проведенные исследования продемонстрировали, что реактивность гранулоцитопоза на фоне указанного режима сохранялась на достаточно высоком уровне, а именно, наблюдалась значительная активация центральных звеньев гранулоцитарного роста кроветворения, что приводило к накоплению незрелых и зрелых миелокариоцитов в костном мозге, увеличению костномозгового пула зрелых нейтрофилов, а также к возрастанию числа костномозговых клеток-предшественников гранулоцитопоза в условиях ускорения их созревания.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, гранулоцитопоз, доцетаксел, цисплатин.

За последние 40 лет достигнут определенный прогресс в химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Платиновые производные начиная с 90-х гг. прошлого века и до сегодняшнего дня остаются основным компонентом самых эффективных комбинированных режимов. По данным метаанализа, проведенного Non-small cell lung cancer collaborative group, химиотерапия на основе препаратов платины больных даже с запущенными стадиями НМРЛ приводит к увеличению медианы выживаемости на 1,5 мес по сравнению с самым хорошим поддерживающим лечением, повышает годовую выживаемость на 10 %, у 65 % пациентов приводит к симптоматическому улучшению [1, 2].

В качестве первой линии полихимиотерапии рекомендовано использование двухкомпонентных платиносодержащих схем с включением таких препаратов, как паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорельбин, иринотекан. Сравнение в проспек-

тивном исследовании четырех наиболее часто используемых режимов (цисплатин / паклитаксел; цисплатин / гемцитабин; цисплатин / доцетаксел; карбоплатин / паклитаксел) не обнаружило значимых различий в эффективности и выживаемости [3–6]. При этом гематологическая токсичность III–IV степени встречается при проведении всех вышеназванных схем лечения, в основном это лейкопения и нейтропения. Так, использование режима цисплатин / доцетаксел приводит к развитию миелосупрессии разной степени выраженности в 74 % случаев, причем глубокая нейтропения наблюдается у 37 % пациентов [3]. Учитывая несомненную клиническую значимость последствий миелосупрессии [7], а также принимая во внимание тот факт, что патогенетически обоснованный подбор гемостимулирующих средств невозможен без понимания процессов, развивающихся со стороны гранулоцитопоза на фоне цитостатической терапии [8, 9], можно утверждать, что изучение

влияния препаратов схемы доцетаксел / цисплатин, как одной из основных используемых при лечении НМРЛ, представляет несомненный интерес.

Целью исследования явилось изучение реакций со стороны гранулоцитарного ростка гемопоэза, развивающихся под действием комбинации цисплатина с доцетакселом у больных раком легкого III–IV стадии.

Материал и методы

В ходе работы было обследовано 45 больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадий, которые получали противоопухолевую химиотерапию по однодневной схеме TP, включающей внутривенное введение 75 мг/м² доцетаксела (Таксотер, Санофи-Авентис, Германия) и затем 75 мг/м² цисплатина (Цисплатин-Тева, Нидерланды). Интервал между курсами лечения составлял 3 нед, показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии.

Материал для исследования (капиллярная и венозная кровь) забирали до и после каждого цикла цитостатического лечения. Проведение преднизолоновых проб и стеральных пункций было запланировано до начала лечения, а также перед 2-м и 3-м курсами химиотерапии. Определение показателей периферической крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула) и дифференциальный подсчет миелограмм в стеральных пунктатах производили стандартными гематологическими методами. Колониеобразующую способность костного мозга и периферической крови определяли путем

клонирования клеток-предшественников гранулоцитопоэза (КОЕ-Г) в полувязкой питательной среде на основе метилцеллюлозы. Интенсивность созревания гранулоцитарных прекурсоров определяли по величине индекса созревания (отношение числа кластеров к количеству колоний, выросших в той же лунке) [10].

Для оценки костномозгового резерва нейтрофильных гранулоцитов использовали преднизолоновую пробу. Преднизолон (Гедеон Рихтер, Венгрия) вводили внутривенно в дозе 60 мг. Общее количество лейкоцитов (ОКЛ) и содержание сегментоядерных форм нейтрофилов определяли до, а также через 2, 3, 4, 5 и 6 ч после введения препарата. Результат пробы оценивали по величине выброса нейтрофильных гранулоцитов в процентах от исходного уровня, отмечали величину максимального выброса нейтрофилов в процентах и абсолютных числах.

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

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что общее количество лейкоцитов при использовании схемы TP у больных НМРЛ прогрессивно уменьшается после каждого курса химиотерапии с дальнейшим восстановлением к началу следующего. При этом максимальное падение отмечалось в конце периода наблюдения, ОКЛ составило 48 % от уровня до начала лечения (рис. 1).

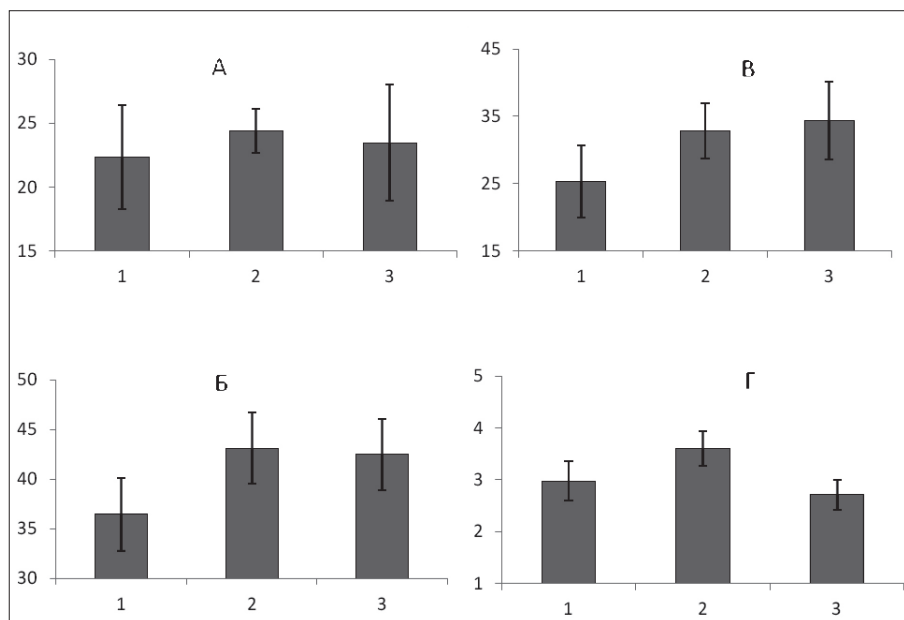


Рис. 1. Изменения общего количества лейкоцитов (А, Г/л), содержания сегментоядерных нейтрофилов (Б, Г/л), палочкоядерных нейтрофилов (В, Г/л), лимфоцитов (Г, Г/л), моноцитов (Д, Г/л) и количества КОЕ-Г (Е, на 10⁵ неприлипающих мононуклеаров) в периферической крови больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии в динамике противоопухолевой химиотерапии с использованием цисплатина и доцетаксела.

По оси абсцисс – сроки исследования (1 – до лечения, 2 – после первого курса, 3 – перед вторым курсом, 4 – после второго курса, 5 – перед третьим курсом, 6 – после третьего курса), по оси ординат – значения показателя; доверительные интервалы при $p < 0,05$

Уменьшение числа лейкоцитов было обусловлено снижением содержания лимфоцитов, моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов (рис. 1). В то же время число палочкоядерных нейтрофилов на фоне режима PD достоверно возрастало после каждого курса цитостатического воздействия (рис. 1). Описанное явление возможно вследствие значительного накопления зрелых нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге на протяжении всего периода исследования по сравнению с исходным уровнем – на 18,4 % (рис. 2). Число же незрелых нейтрофильных гранулоцитов при лечении препаратами изучаемой схемы не изменялось.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при лечении больных РЛ препаратами схемы ТР в ускоренную дифференцировку вовлечены все отделы гранулоцитарного ростка. При этом, вероятно, наряду с усилением пролиферации гранулоцитарных предшественников, происходит форсированное созревание менее дифференцированных прекурсоров, благодаря чему нижележащие отделы пополняются довольно быстро, и мы фиксируем достоверный рост числа зрелых нейтрофильных гранулоцитов на все сроки наблюдения.

Доказано, что основным звеном системы крови, обеспечивающим восполнение отдела морфологически распознаваемых гемопоэтических клеток в экстремальных ситуациях, являются не полипотентные стволовые кроветворные клетки, а элементы «буферного» отдела кроветворной ткани – коммитированные прекурсоры [11]. Уже перед началом второго курса химиотерапии по схеме ТР наблюдалось существенное увеличение содержания в кроветворной ткани клеток-предшественников гранулоцитопоэза (на 30,2 % по сравнению с

уровнем до начала цитостатического лечения). Далее, перед третьим курсом специального лечения разница с исходным уровнем возрастала уже до 36,1 % (рис. 2).

Увеличение колониеобразующей способности кроветворной ткани развивается за счет активации нейроэндокринных механизмов, действующих как непосредственно на гемопоэтические клетки, так и через элементы гемопоэзинулирующего микроокружения (ГИМ), что вызывает повышение интенсивности процессов пролиферации и дифференцировки КОЕ [12, 13]. Подтверждением вышесказанному служит зафиксированное нами усиление скорости созревания гемопоэтических предшественников перед вторым курсом химиотерапии (рис. 2). Кроме того, усиление апоптоза гемопоэтических элементов под действием цитостатиков ведет к образованию большого количества продуктов деструкции, которые, в свою очередь, посредством повышения активности целого ряда акцессорных клеток – компонентов ГИМ – также стимулируют функционирование кроветворных предшественников [14]. Анализ колониеобразующей способности клеток периферической крови у больных НМРЛ в процессе курсовой противоопухолевой химиотерапии не выявил значимых различий с исходным уровнем на протяжении всего периода исследования (рис. 1).

Известно, что некоторые цитостатические препараты при введении в достаточно высоких дозах способны вызывать выход кроветворных предшественников из гемопоэтической ткани в периферическую кровь [15, 16]. Механизм этого явления активно изучается, и установлено, что в нем принимают участие рецепторы для гемопоэти-

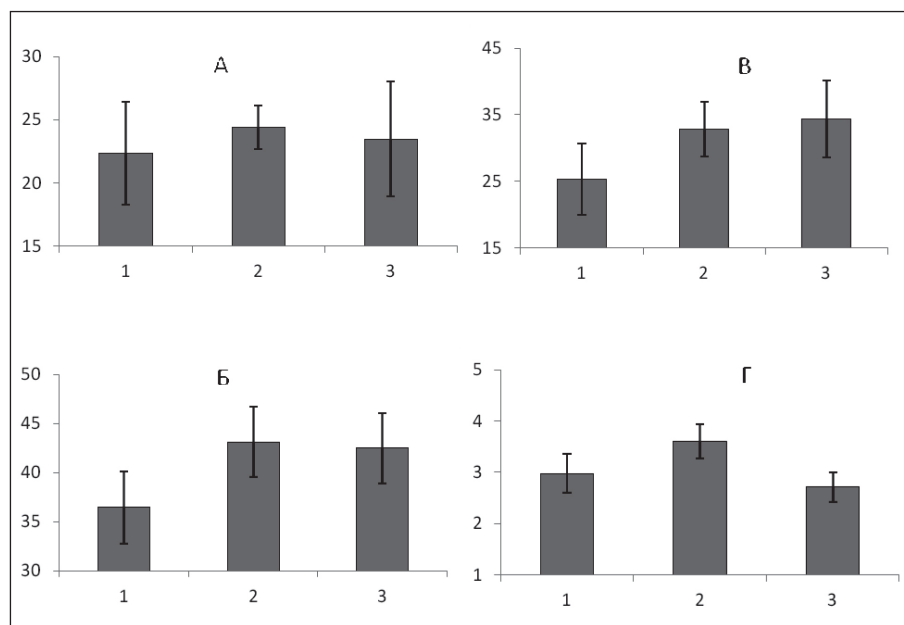


Рис. 2. Изменения содержания незрелых (А, %) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (Б, %), количества КОЕ-Г (В, на 10⁵ неприлипающих мононуклеаров), интенсивность созревания КОЕ-Г (Г) в костном мозге больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии в динамике противоопухолевой химиотерапии с использованием цисплатина и доцетаксела

Таблица

Прирост содержания нейтрофилов (Г/л) и их максимальный выброс в периферическую кровь в ответ на введение преднизолона в процессе лечения больных раком легкого III–IV стадии по схеме ТР доцетаксел / цисплатин, $\bar{X} \pm m$

Показатели		Сроки исследования		
		До лечения	Перед 2-м курсом	Перед 3-м курсом
Динамика реакции (час)	До введения	3,10 ± 0,30	4,09 ± 0,56	3,74 ± 0,57
	2-й	4,90 ± 0,62	7,38 ± 1,34	7,17 ± 1,35
	3-й	4,87 ± 0,56	7,78 ± 1,26*	6,65 ± 1,14
	4-й	5,55 ± 0,56	7,87 ± 1,13	6,97 ± 0,97
	5-й	5,36 ± 0,71	7,91 ± 0,97*	5,95 ± 0,81
	6-й	4,75 ± 0,41	7,19 ± 0,98*	5,65 ± 0,77
Максимальный выброс	Г/л	2,84 ± 0,44	4,89 ± 0,71*	3,74 ± 0,67
	%	59,50 ± 0,52	121,81 ± 9,86*	99,56 ± 8,33*

Примечание: * – отличия статистически значимые по сравнению со значением показателя до лечения ($p < 0,05$).

ческих ростовых факторов, имеющиеся в большом количестве на кроветворных прекурсорах [17]. При этом ведущая роль в процессах направленной миграции гемопоэтических прекурсоров принадлежит хемокиновому рецептору CXCR4 [16]. Определенную роль в мобилизации предшественников играет снижение их сродства к элементам стромы костного мозга. Отсутствие усиления выхода КОЕ в циркуляцию в условиях применения схемы ТР может быть связано, с одной стороны, с нарушением описанных механизмов мобилизации клоногенных элементов под действием цитостатиков данной схемы, с другой – с негативным воздействием на механизмы мобилизации длительной премедикации дексаметазоном, являющейся обязательной частью в лечении больных, с использованием химиотерапевтических схем на основе таксанов.

Известно, что одной из наиболее важных особенностей нейтрофилов костномозгового пула является их свойство выходить в большом количестве в циркуляцию в ответ на введение глюкокортикоидов. При введении преднизолона больным раком легкого нами было выявлено преходящее повышение числа нейтрофилов в периферической крови, что свидетельствует о наличии типичной реакции костномозговых нейтрофилов на гормональный препарат (таблица).

Результаты проведенных проб перед 2-м курсом химиотерапии показали, что реакция на введение преднизолона резко усилилась, что проявлялось достоверным увеличением содержания нейтрофилов в периферической крови почти на все часы гормональной пробы, далее (перед 3-м курсом) имело место некоторое ослабление ответа костномозговых нейтрофилов на введение глюкокортикоида. При этом величина максимального выброса нейтрофилов как в абсолютных, так и в относительных значениях на протяжении всего периода исследования превышала значения, полученные у больных раком легкого до начала цитостатической терапии, достигая максимального уровня перед 2-м курсом лечения – 155 % от исходного (таблица).

Полноценность ответа на преднизолон зависит, в первую очередь, от объема костномозгового пула нейтрофильных гранулоцитов. Лечение по схеме ТР вызывало значительное накопление именно зрелых нейтрофильных гранулоцитов, которые и составляют костномозговой резерв нейтрофилов (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что механизмы, обеспечивающие восполнение и мобилизацию костномозгового резерва нейтрофилов, остаются сохранными в условиях терапии цисплатином и доцетакселом.

Подводя итог изучению системы крови у больных НМРЛ, леченных по схеме ТР, можно заключить, что реактивность гранулоцитопоэза на фоне данного режима сохраняется на достаточно высоком уровне, а именно, наблюдается значительная активация центральных звеньев гранулоцитарного ростка кроветворения, что приводит к накоплению незрелых и зрелых миелокариоцитов в костном мозге, увеличению костномозгового пула зрелых нейтрофилов, а также к возрастанию числа костномозговых клеток-предшественников гранулоцитопоэза в условиях ускорения их созревания.

Выявленные закономерности могут быть положены в основу разработки патогенетически обоснованных технологий коррекции нарушений со стороны системы крови при лечении цитостатической миелосупрессии, возникающей в условиях химиотерапии по схеме доцетаксел / цисплатин, а также создания новых оригинальных препаратов, стимулирующих кроветворение. Кроме того, сведения о реакциях со стороны системы крови и механизмах их развития могут быть полезны, принимая во внимание тот факт, что в последние годы вновь предпринимаются попытки изменения уже существующих схем полихимиотерапии рака легкого путем добавления третьего препарата к двухкомпонентным схемам или увеличения доз применяемых препаратов под «прикрытием» колониестимулирующих факторов либо аутоотрансплантации клеток костного мозга [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак легкого / Под ред. П. Логригана, М.: Рид Элсивер; 2009, 196 с.
2. Реутова Е.В., Маренич А.Ф. Немелкоклеточный рак легкого: перспективы химиотерапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011; 3: 3–10.
3. Багрова С.Г., Бычков М.Б., Горбунова В.А., Кузьминов А.Е., Насхеташивили Д.Р. Сравнительная оценка различных платиносодержащих режимов химиотерапии в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого (опыт отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Российский онкологический журнал. 2013; 2: 4–10.
4. Консервативное лечение рака легкого / Под ред. В.А. Горбуновой. М.: Литтерра; 2005, 127 с.
5. Shen G., Bian G., Yu H., Gao M., Kang D., Shen G., Hu S. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Mol Clin Oncol. 2014 Jan; 2 (1): 146–150.
6. Ramalingam S.S., Owonikoko T.K., Khuri F.R. Lung Cancer: New Biological Insights and Recent Therapeutic Advances. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr; 61 (2): 91–112. doi: 10.3322/caac.20102.
7. Королева И.А., Копт М.В., Шапльгин Л.В. Профилактика и коррекция нейтропении и анемии, вызванных противоопухолевой химиотерапией. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2012; Т. 5, № 3: 246–254.
8. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Гурьянцева Л.А., Першина О.В., Симанина Е.В., Скурихин Е.Г., Ставрова Л.А., Удут Е.В., Минакова М.Ю., Хричкова Т.Ю., Фирсова Т.В. Теория регуляции кроветворения и создание на ее основе новых препаратов для терапии патологии системы крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; № S2: 6–13.
9. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Жданов В.В., Попов Д.Н., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Дыгай А.М. Механизмы гематологической токсичности цисплатина и кселоды в условиях комбинированной терапии больных диссеминированным раком желудка. Сибирский научный медицинский журнал. 2005; № 4 (118): 64–68.
10. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Симолина Е.И., Белевич Ю.В., Жданов В.В., Мирошниченко Л.А., Удут Е.В., Симанина Е.В. Механизмы активации филграстимом процессов восстановления гранулоцитарного роста гемопоэза у больных раком молочной железы в условиях химиотерапии по схеме доксорубин / доцетаксел. Сибирский онкологический журнал. 2015; № 6: 46–51.
11. Zhdanov V.V., Gur'yantseva L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Simanina E.V., Gol'dberg V.E. Function of hemopoietic stem cells under conditions of cytostatic myelosuppression and treatment with hemostimulators. Bull Exp Biol Med. 2005 Nov; 140 (5): 631–4.
12. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэзинуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT; 1999, 128 с.
13. Miroshnichenko L.A., Shdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Minakova M.Yu., Goldberg V.E., Dygai A.M. Mechanisms of hemostimulating effects of granulocytic CSF and pantothenogen under conditions of cytostatic myelosuppression. Bull Exp Biol Med. 2011 Apr; 150 (6): 702–6.
14. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Y., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytopenia stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action. Bull Exp Biol Med. 2013 Sep; 155 (5): 631–5.
15. Владимирская Е.Б. Нормальное кроветворение и его регуляция. Клиническая онкогематология. 2015; Т. 8, № 2: 109–119.
16. Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 пликрасафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2012, Т. 5, № 4: 371–379.
17. Fiala M.A., Park S., Slade M., DiPersio J.F., Stockerl-Goldstein K.E. Remobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors for allogeneic transplantation. Transfusion. 2016 Sep; 56 (9): 2331–5. doi: 10.1111/trf.13688.
18. Покровский В.С., Трещалина Е.М., Бычков М.Б. Перспективы развития комбинированной химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого. Российский биотерапевтический журнал. 2009; Т. 8, № 3: 61–68.

Поступила 27.06.16
Принята в печать 5.09.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 4415-0138.

Хричкова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-код: 7866-4221.

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Высоцкая Виталина Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). SPIN-код: 6636-7192.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Belevich-Julia@sibmail.com.

Жданов Вадим Вадимович, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-код: 3753-5560.

Мирошниченко Лариса Аркадьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-код: 3115-3442.

Удут Елена Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-код: 1713-8040.

Симанина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Elena_simanina@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EFFECT OF CHEMOTHERAPY WITH DOCETAXEL / CISPLATIN ON GRANULOCYTIC HEMOPOIESIS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA

V.E. Goldberg¹, T.Yu. Khrichkova^{2,3}, N.O. Popova¹, V.V. Vysotskaya¹, E.I. Simolina¹, Yu.V. Belevich¹, V.V. Zhdanov², L.A. Miroshnichenko², E.V. Udut², E.V. Simanina²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk¹
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk²
National Research Tomsk State University, Russia, Tomsk³
3, Lenin Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: tasha93@mail.ru²

Abstract

Toxic effects of combined cisplatin and docetaxel treatment on the granulocytic hemopoiesis were studied in 45 patients with stage II–IV non-small cell lung carcinoma. The patients received intravenous injections of docetaxel at a dose of 75 mg/m² followed by cisplatin 75 mg/m². Blood parameters were assessed during 3 courses of chemotherapy. To estimate the state of granulocytic hemopoiesis, the hematological, cultural and functional methods were used. The study showed that the reactivity of granulocytogenesis was maintained at a high level, namely, there was a significant activation of the central signals of granulocytic hematopoiesis, resulting in the accumulation of immature and mature myelokaryocytes in the bone marrow and increase in the bone marrow pool of mature neutrophils, as well as in increase in the number of bone marrow progenitor cells granulocytogenesis in terms of acceleration of their maturing.

Key words: lung cancer, chemotherapy, granulocytogenesis, docetaxel, cisplatin.

REFERENCES

1. Lung cancer / Ed. by P. Logrigan, Moscow; 2009, 196 p. [in Russian]
2. Reutova E.V., Marenich A.F. Non-small cell lung carcinoma: prospects in chemotherapy. *Pulmonology and Allergology*. 2011; 3: 3–10. [in Russian]
3. Bagrova S.G., Bychkov M.B., Gorbunova V.A., Kuzminov A.E., Naskhletashvili D.R. Comparative assessment of different platinum-containing chemotherapy regimens in the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma. *Russian Journal of Oncology*. 2013; 2: 4–10. [in Russian]
4. *Conservative treatment of lung cancer* / Ed. by V.A. Gorbunova. Moscow; 2005, 127 p. [in Russian]
5. Shen G., Bian G., Yu H., Gao M., Kang D., Shen G., Hu S. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol*. 2014 Jan; 2 (1): 146–150.
6. Ramalingam S.S., Owonikoko T.K., Khuri F.R. Lung Cancer: New Biological Insights and Recent Therapeutic Advances. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr; 61 (2): 91–112. doi: 10.3322/caac.20102.
7. Korolyeva I.A., Kopp M.V., Shaplygin L.V. Prevention and correction of neutropenia and anemia caused by anticancer chemotherapy. *Hematology Oncology. Basic Researches and Clinical Practice*. 2012; V. 5, № 3: 246–254. [in Russian]
8. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zuzkov G.N., Guryantseva L.A., Pershina O.V., Simanina E.V., Skurikhin E.G., Stavrova L.A., Udut E.V., Minakova M.Yu., Khrichkova T.Yu., Firsova T.V. Theory of hematopoietic regulation and creation of new agents for therapy in hematological malignancies. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008; № S2: 6–13. [in Russian]
9. Khrichkova T.Yu., Goldberg V.E., Zhdanov V.V., Popov D.N., Tuzikov S.A., Afanasyev S.G., Dygai A.M. Mechanisms of hematological toxicity of Cisplatin and Xeloda in the conditions of combined therapy of the patients with metastatic gastric cancer. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2005; 4 (118): 64–68. [in Russian]
10. Khrichkova T.Yu., Goldberg V.E., Popova N.O., Simolina E.I., Belevich Yu.V., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Udut E.V., Simanina E.V. The mechanisms of filgrastim-induced activation of hematopoietic recovery in breast cancer patients treated with doxorubicin/docetaxel. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 6: 46–51. [in Russian]
11. Zhdanov V.V., Gur'yantseva L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Simanina E.V., Gol'dberg V.E. Function of hemopoietic stem cells under conditions of cytostatic myelosuppression and treatment with hemostimulators. *Bull Exp Biol Med*. 2005 Nov; 140 (5): 631–4.
12. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. The role of hematopoiesis-induced microenvironment in hematopoietic regulation in cytostatic myelosuppressions. Tomsk: STT; 1999, 128 p. [in Russian]
13. Miroshnichenko L.A., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Minakova M.Yu., Goldberg V.E., Dygai A.M. Mechanisms of hemostimulating effects of granulocytic CSF and pantothenogen under conditions of cytostatic myelosuppression. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Apr; 150 (6): 702–6.
14. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Y., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytogenesis stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action. *Bull Exp Biol Med*. 2013 Sep; 155 (5): 631–5.
15. Vladimirovskaya E.B. Normal hematopoiesis and its regulation. *Clinical Hematology Oncology*. 2015; 8 (2): 109–119. [in Russian]

16. *Pokrovskaya O.S.* The mechanism and clinical efficacy of Plerixafor, a CXCR4 antagonist, in mobilization of hematopoietic stem cells. *Clinical Hematology Oncology. Basic Researches and Clinical Practice.* 2012, 5 (4): 371–379. [in Russian]

17. *Fiala M.A., Park S., Slade M., DiPersio J.F., Stockerl-Goldstein K.E.* Remobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors for al-

logeneic transplantation. *Transfusion.* 2016 Sep; 56 (9): 2331–5. doi: 10.1111/trf.13688.

18. *Pokrovsky V.S., Treshchalina E.M., Bychkov M.B.* Prospect in the development of combined chemotherapy for disseminated small cell lung carcinoma. *Russian Biological Therapy Journal.* 2009. 8 (3): 61–68. [in Russian]

Received 27.06.16
Accepted 5.09.16

ABOUT THE AUTHORS

Goldberg Viktor E., MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Deputy Director for Science and Treatment, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-code: 4415-0138.

Chrichkova Tatiana Yu., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-code: 7866-4221.

Popova Natalia O., MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-code: 7672-1029.

Simolina Elena Ivanovna, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-code: 9579-0549.

Vysotskaya Vitalina V., MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). SPIN-code: 6636-7192.

Belevich Yulia V., MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Belevich-Julia@sibmail.com.

Zhdanov Vadim V., MD, DSc, Deputy Director for Science, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-code: 3753-5560.

Miroshnichenko Larisa A., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-code: 3115-3442.

Udut Elena V., MD, DSc, Principal Investigator, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-code: 1713-8040.

Simanina Elena V., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Elena_simanina@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests