

В.Л. Матлан, к.м.н., кафедра гематології та трансфузіології Львівського національного університету ім. Данила Галицького

АНЕМІЯ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: диференціальна діагностика та особливості лікування

Анемія – часте ускладнення злоякісних онкологічних та гематологічних захворювань, що, з одного боку, може суттєво впливати на якість життя хворих, а з іншого – докорінно змінювати тактику та схеми їх лікування. Незважаючи на поліетіологічний характер анемічного синдрому при злоякісній патології, особливо вагоме місце займає пухлино-асоційована «анемія хронічних захворювань» («анемія запалення»), яку слід диференціювати із залізодефіцитною анемією, що також є нерідким ускладненням у цій групі хворих. У разі «анемії запалення» в онкологічних хворих, як і при застосуванні препаратів еритропоетину, розвивається так званий функціональний дефіцит заліза, що вимагає застосування внутрішньовенних препаратів заліза, оскільки пероральні зазвичай є неефективними. Найбільш досконалим серед внутрішньовенних препаратів на сьогоднішній день є субстанція карбоксимальтозного комплексу заліза.



В.Л. Матлан

Як відомо, дотримання певних стандартів якості життя у хворих із злоякісними пухлинами є невід'ємною складовою оцінки ефективності того чи іншого варіанту їх лікування, зокрема, при проведенні клінічних досліджень. Одним з найчастіших чинників, що можуть негативно впливати на якість життя онкологічних та гематологічних хворих, є наявність чи розвиток впродовж лікування анемічного синдрому. Окрім ступеня тяжкості анемії, першочергове значення для клінічного стану хворого має темп зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів у периферичній крові. В разі поступового розвитку анемії організм здатний до певної міри включити механізми компенсації зниженої доставки кисню циркулюючою кров'ю: посилення серцевого викиду та коронарного кровотоку, корекція в'язкості крові та споживання кисню тощо. Щоправда, ці компенсаторні механізми нерідко не справляються у онкологічних хворих, які отримують цитостатичну терапію, з огляду на токсичність останньої.

З іншого боку, наявність анемії може суттєво впливати на обрання режиму чи навіть тактики лікування хворих із злоякісними пухлинами, а розвиток її впродовж терапії може мати вагомий вплив на ефективність обраного варіанту лікування в той чи інший спосіб, зокрема шляхом корекції доз препаратів та відтермінування їх застосування всупереч обраній схемі.

Ключовим моментом у диференціації анемічного синдрому у онкологічних хворих є встановлення факту наявності анемії ще до початку будь-яких терапевтичних заходів чи хірургічних втручань або ж її розвитку в процесі того чи іншого виду лікування, насамперед, цитостатичної терапії.

Показано, що понад 30% онкологічних хворих мають так звану пухлино-асоційовану анемію ще до початку будь-якого лікування, вірогідність якої зростає на більш пізніх стадіях пухлинного процесу (H. Ludwig et al., 2013). Не менш важливою на тлі зменшення кількості еритроцитів у загальному аналізі крові є оцінка стану інших паростків кровотворення шляхом визначення кількості тромбоцитів та гранулоцитів. Наявність бі- чи панцитопенії в загальному аналізі крові помітно звужує діагностичний пошук причини розвитку анемічного синдрому в онкологічних чи гематологічних хворих. Адже ракові клітини шляхом метастазування в кістковий мозок, лімфони

чи лейкомічні клітини через інфільтрацію останнього можуть безпосередньо пригнічувати гемопоєз, і не лише червоний паросток. З іншого боку, слід завжди мати на увазі потенційний мієлосупресивний ефект цитостатичної чи іншої медикаментозної терапії, а також променевої терапії, зокрема, кісток скелету.

Серед причин анемії у хворих із злоякісними захворюваннями слід розглянути гостру та хронічну кровотрату, гемолітичну хворобу та коагулопатію, порушення функції нирок та порушення живлення через харчові проблеми, зокрема втрату апетиту.

Відома, наприклад, опублікована лекція D.A. Karnofsky, іменем якого названа розроблена ним шкала оцінки загального стану онкологічних хворих, в якій стверджується необхідність скринінгу на предмет пухлинної патології у хворих другої половини життя з вперше виявленим гемолізом. Загальновідомою є схильність до розвитку аутоімунної гемолітичної анемії хворих з лімфоїдними пухлинами, зокрема, з хронічною лімфолейкемією.

Окреме місце серед причин анемічного синдрому в гематологічній практиці займає так званий мієлодиспластичний синдром в усіх його проявах і варіантах – клональне порушення гемопоєзу, базовим клінічним проявом якого є, щонайменше, рефрактерна анемія. Не слід скидати з рахунку можливість вродженого характеру того чи іншого виду анемії в онкологічного хворого.

В цілому для хворих із злоякісними пухлинами притаманним є поліетіологічний характер анемічного синдрому, особливе місце в якому займає так звана анемія хронічних захворювань або ж, іншими словами, пухлино-асоційована «анемія запалення», в основі якої лежить гіперпродукція прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин, інтерлейкінів 1 та 6 (IL-1, IL-6) (J.O. Cullis, 2011). В результаті, з одного боку, спостерігається порушення продукції еритропоетину та пригнічення відповіді кісткового мозку на еритропоєтин, а з іншого – порушення всмоктування заліза як з кишечника, так і з його запасів у макрофагах та гепатоцитах. Ключову роль у пригніченні всмоктування заліза відіграє гіперпродукція гепсидину – антимікробного пептиду, синтез якого в печінці посилюється, насамперед, під впливом надмірної кількості IL-6. В результаті у хворих розвивається здебільшого нормохромна нормоцитарна анемія, лабораторними проявами якої є зниження рівня

сироваткового заліза та сатурації трансферину в крові, зменшення кількості сидеробластів у кістковому мозку водночас із зростанням запасів заліза у макрофагах та гепатоцитах. Сатурація трансферину в крові (TSAT), що характеризує ступінь насичення трансферину залізом, вираховується як співвідношення сироваткового (зв'язаного з трансферинном) заліза до загального вмісту трансферину в крові, що визначається терміном загальна залізо-зв'язувальна здатність сироватки (ТІВС). В нормі показник TSAT становить в середньому 33-35%. «Анемія хронічних захворювань» у онкологічних хворих клінічно часто поєднується з так званим інтоксикаційним синдромом, що супроводжується гарячкою, втратою ваги, гіпоальбумінемією та зростанням рівня С-реактивного протеїну у крові (A. Maccio et al., 2014).

Окрім злоякісних захворювань та різноманітних інфекцій анемія хронічних захворювань найчастіше спостерігається при аутоімунних процесах, зокрема, системній сполучнотканинній патології, а також як складова хронічної ниркової та серцевої недостатності. У фізіологічних умовах підвищення продукції гепсидину відбувається в разі наявності мікробних інфекцій або ж за умови зростання сатурації трансферину в крові як компенсаторний механізм для зменшення всмоктування заліза за принципом зворотного зв'язку.

До певної міри пухлино-асоційована «анемія хронічних захворювань» у хворих із злоякісною патологією є діагнозом виключення інших причин анемічного синдрому. В будь-якому випадку слід пам'ятати про: а) можливість неопластичної інфільтрації кісткового мозку, характерної, насамперед, для лейкомічних та метастатичних процесів; б) мієлосупресивний вплив протипухлинної терапії, зокрема цитостатичної, а також опромінення.

В обох випадках крім рівня гемоглобіну та вмісту еритроцитів треба також уважно оцінити стан інших паростків гемопоєзу (кількість тромбоцитів та гранулоцитів у загальному аналізі крові як непрямої індикатор, дослідження кісткового мозку як прямої індикатор оцінки кровотворення). Наступним кроком у діагностичному алгоритмі є виключення інших «банальних» причин наявності анемії в онкологічних чи гематологічних хворих, починаючи з вродженої патології. Для первинної диференціації, як правило, достатнім є проведення загального аналізу крові з оцінкою середнього

об'єму еритроцитів (MCV) і середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH) з обов'язковим підрахунком ретикулоцитів, що дозволяє розподілити анемії на нормоцитарні/нормохромні, мікроцитарні/гіпохромні та макроцитарні/гіперхромні.

Наявність ретикулоцитозу на тлі нормоцитарної нормохромної анемії може свідчити, насамперед, про гостру кровотрату чи гемоліз, які є нерідкими ускладненнями злоякісної патології. Для підтвердження гемолізу проводять прямий антиглобуліновий тест Кумбса (аутоімунний генез), досліджують вміст непрямого білірубину, гаптоглобіну та лактатдегідрогенази в крові. Наявність макроцитарної анемії спонукає до виключення дефіциту вітаміну В₁₂ (особливо при шлунковій патології) чи фолатів у крові (кишкова патологія), які не є частою знахідкою при онкологічних захворюваннях. При макроцитарному характері еритроцитів слід пам'ятати про можливість розвитку мієлодиспластичного синдрому, а також про можливий вплив медикаментозної терапії. Мікроцитарний гіпохромний характер еритроцитів є найбільш притаманним для залізодефіцитної анемії, що поступово розвивається внаслідок хронічних рецидивуючих кровотрат. У цьому випадку необхідним є дослідження обміну заліза, що продемонструє знижені показники не лише вмісту заліза в сироватці, але й сатурації трансферину (TSAT) та рівня феритину в крові; натомість, загальна залізо-зв'язувальна здатність сироватки (ТІВС) зростає.

Більш складною для диференціації є наявність нормоцитарної нормохромної анемії в онкологічних хворих за відсутності ретикулоцитозу. В цій групі, насамперед, треба окремо виділити пацієнтів з порушенням функції нирок, для яких характерним є стійке зменшення клубочкової фільтрації впродовж кількох місяців та знижений вміст еритропоетину в крові. Не слід скидати з рахунку можливу наявність печінкової чи ендокринної патології в цих випадках. Однак за такого характеру змін у загальному аналізі крові у хворих із злоякісними захворюваннями найчастіше зустрічається так звана пухлино-асоційована анемія хронічних захворювань, що має гіпроліферативний характер і яку необхідно диференціювати із залізодефіцитною анемією. Останнє не є простим завданням, оскільки, з одного боку, в онкологічній практиці нерідко спостерігається поєднання цих двох типів анемії, а з іншого – при пухлино-асоційованій «анемії запалення» часто присутній так званий функціональний дефіцит заліза, який може бути причиною резистентності як до препаратів еритропоетину, так і до препаратів перорального заліза.

В цілому функціональний дефіцит заліза може спостерігатись у двох ситуаціях: а) застосування ін'єкційних препаратів рекомбінантного еритропоетину, коли природне всмоктування заліза з кишечника (в тому числі – і пероральних препаратів заліза) та з його запасів

у ретикулоендотеліальній системі не встигає за потребами інтенсифікованого еритропоезу, незважаючи на нормальний рівень гепсидину в крові; б) наявність пухлино-асоційованої «анемії запалення», коли через стимульований ІЛ-6 підвищений синтез гепсидину блокує як природне всмоктування заліза з кишечника (в тому числі – пероральних препаратів заліза), так і з його запасів у ретикулоендотеліальній системі. На відміну від застосування препаратів еритропоетину, коли спостерігається виснаження запасів заліза, при «пухлино-асоційованій анемії хронічних захворювань» відбувається поступове накопичення тканинних запасів заліза у вигляді феритину через неефективне використання заліза для потреб гемопоезу.

В будь-якому випадку основна диференціальна відмінність абсолютного від функціонального дефіциту заліза в організмі полягає в нормальному чи підвищеному вмісті феритину в крові в останньому випадку; на тлі знижених показників рівня сироваткового заліза та сатурації трансферину в крові (TSAT <20%) – в обох випадках. При абсолютному дефіциті заліза вміст як тканинного, так і циркуляторного феритину завжди знижений.

Слід мати на увазі, що, оскільки феритин належить до реагентів «гострої фази», при пухлино-асоційованій чи інших варіантах «анемії запалення» абсолютний дефіцит заліза діагностується при рівні феритину <100 мкг/л, тоді як в інших випадках – лише при <20 мкг/л. Підвищений рівень феритину спостерігається також при органічних ураженнях та функціональних порушеннях печінки, нейробластомі, гіпертиреозі, нирковій недостатності та діабеті. Абсолютний дефіцит заліза діагностується завжди за умови підвищення вмісту розчинених рецепторів до трансферину, навіть у комбінації з «анемією хронічних захворювань».

Традиційними опціями лікування пухлино-асоційованої «анемії запалення» чи внаслідок міелосупресії залишаються трансфузії еритроцитів чи застосування препаратів еритропоетину. Перевагою гемотрансфузій є швидке підвищення показників гемоглобіну та гематокриту (в разі потреби) з відповідним швидким покращенням симптомів анемії, але воно, як правило, не є стабільним, супроводжуючись повторним зниженням рівня гемоглобіну, що негативно впливає на режим дотримання обраних доз та схем лікування, зокрема хіміотерапії.

Крім того, недоліками гемотрансфузійної терапії залишаються ризики розвитку різноманітних трансфузійних реакцій, трансмісії вірусів (гепатити, ВІЛ), бактеріальної контамінації, перевантаження залізом з можливим розвитком гемохроматозу. Препарати еритропоетину дозволяють уникнути зазначених вище гемотрансфузійних ризиків, однак як і у разі трансфузії еритроцитів залишається підвищена вірогідність виникнення тромбозів, а також ймовірність зниження показників виживання при певних пухлинах.

Питання можливого впливу терапії еритропоетином на підвищення летальності та скорочення часу до пухлинної прогресії при певних онкологічних захворюваннях залишається дискусійним.

На сьогодні не рекомендується застосування препаратів еритропоетинів під час проведення міелосупресивної хіміотерапії, метою якої є повне вилікування певних онкологічних захворювань, таких як: лімфома Ходжкіна та неходжкінські лімфоми, ранні стадії раку грудної залози та дрібноклітинного раку легень, рак яєчка та дрібноклітинний рак легень. Крім того, згідно з проведеними дослідженнями, з метою уникнення

ризиків еритропоетинової терапії не слід прагнути досягнення рівня гемоглобіну >120 г/л.

В будь-якому випадку лікування еритропоетином повинно супроводжуватись застосуванням препаратів внутрішньовенного заліза через можливий розвиток функціонального дефіциту заліза, оскільки обмежені можливості всмоктування пероральних препаратів заліза не здатні своєчасно в адекватній кількості задовольнити зростаючі потреби стимульованого еритропоезу (D.P. Steensma et al., 2011).

Препарати парентерального заліза є неминучою альтернативою його пероральним субстанціям в іншому випадку функціонального дефіциту – при пухлино-асоційованій «анемії запалення» (зниження вмісту сироваткового заліза та сатурації трансферину в крові при нормальному/підвищеному рівні феритину), оскільки їх пряме потраплення в циркуляторне русло дозволяє, оминаючи гепсидиновий блок всмоктування заліза, швидко і в достатній кількості наситити потреби еритропоезу в кістковому мозку (M. Aapro et al., 2012).

Впродовж багатьох років основною перешкодою широкого застосування парентеральних препаратів заліза був достатньо високий ризик гострих реакцій гіперчутливості аж до анафілактичного шоку (D. Rampton et al., 2014). Іншими недоліками препаратів декстрану заліза були нестабільність їх комплексів, висока токсичність, виділення вільного заліза, низький відсоток утилізації заліза організмом: саме тому препарати високомолекулярного декстрану на сьогодні заборонені до вжитку. Слід зауважити, що оскільки феритин водночас є реагентом «гострої фази» у відповідь на запалення, парентеральні препарати заліза не рекомендуються до застосування під час гострих запальних процесів та активних інфекцій.

Значним поступом у розробці менш алергенних та менш токсичних препаратів для внутрішньовенного введення було створення сахарату та глюконату заліза. Але найбільш досконалим в наш час вважається препарат карбоксимальтозного комплексу заліза (T. Steinmetz et al., 2013) – єдиний, що не вимагає проведення тест-дози при першому введенні, оскільки не викликає реакцій гіперчутливості. Сповільнене вивільнення заліза дозволяє уникнути токсичних ефектів та перевантаження залізом. Лише для цього препарату передбачена можливість як болюсного введення в дозі 200 мг (до 3 разів на тиждень), так і швидкої 15-хвилинної інфузії в дозі 1000 мг (1 раз на тиждень). Понад 50% заліза в складі карбоксимальтозного комплексу утилізується в кістковому мозку та в клітинах ретикулоендотеліальної системи вже через 12 годин; в цілому ж зі складу препарату для потреб еритропоезу використовується понад 90% заліза. Зручність застосування для хворих (високий комплаєнс), швидкий ефект за рахунок високих одноразових доз утилізації заліза, суттєво досконаліший профіль безпеки роблять карбоксимальтозат заліза препаратом вибору не лише при подоланні того чи іншого варіанту функціонального дефіциту заліза і не тільки в онкологічних хворих. Створення подібних високодосконалих субстанцій парентерального заліза може в майбутньому спричинити перегляд переваг перорального заліза, оскільки становить їм гідну альтернативу і при абсолютному дефіциті заліза (класичній залізодифіцитній анемії).

FERI-PUB-092015-23



НОВОСТИ

Запланировано исследование I/II фазы, в котором будет проведена оценка безопасности и эффективности таргетных препаратов бавитуксимаба и дурвалумаба при нескольких разновидностях солидных опухолей

Задача исследования состоит в изучении возможностей комбинации ингибитора фосфатидилсеринового сигнального пути бавитуксимаба и ингибитора иммунных контрольных точек дурвалумаба с химиотерапией в качестве потенциального метода лечения различных солидных опухолей.

Предполагается, что по результатам части данного исследования, соответствующей I фазе, будет установлен рекомендованный режим дозирования данной комбинированной терапии, а в другой части этого же исследования, соответствующей II фазе разработки, будет проведена оценка безопасности и эффективности.

Бавитуксимаб и дурвалумаб представляют собой исследуемые иммунотерапевтические средства, с помощью различных механизмов действия способствующие мобилизации собственной иммунной системы организма на борьбу со злокачественными новообразованиями. Бавитуксимаб воздействует на фосфатидилсерин – молекулу, обладающую выраженными иммуносупрессивными свойствами, широко экспрессируемую на поверхности клеток опухолевого микроокружения; данный препарат модулирует ее активность.

Подобная терапия увеличивает число активированных Т-лимфоцитов в опухолевой ткани и способствует борьбе организма со злокачественным новообразованием путем устранения иммуносупрессивного воздействия опухолевого окружения, характерного для многих новообразований в качестве необходимого условия пролиферативной активности. Дурвалумаб – моноклональное антитело, воздействующее на лиганд 1 программируемой клеточной гибели (PD-L1 – programmed cell death ligand 1). Сигналы, связанные с PD-L1, помогают опухолевым клеткам избежать воздействия иммунной системы.

Согласно имеющимся доклиническим данным комбинация противоопухолевой активности бавитуксимаба, обусловленной усилением функций Т-лимфоцитов, с эффектами таких ингибиторов иммунных контрольных точек, как антитела к PD-L1, позволяет Т-лимфоцитам, обладающим специфичной активностью в отношении конкретной опухоли, продолжать оказывать свое действие на протяжении более длительного времени.

Источник: www.medlinks.ru

FDA одобрило ролапиптант для профилактики тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией

На основании результатов трех исследований Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило новый антагонист

рецепторов NK-1 ролапиптант в комбинации с другими противорвотными препаратами для профилактики отсроченной тошноты и рвоты у онкологических больных, получающих химиотерапию. Отсроченная тошнота и рвота развиваются в период от 24 до 120 часов после применения химиотерапии и существенно влияют на качество жизни пациентов, приводя к дегидратации, нарушению питания и потере веса.

Безопасность и эффективность ролапиптанта изучались в двойных слепых рандомизированных исследованиях. В общей сложности 2800 пациентов, получающих эметогенную химиотерапию, были рандомизированы в группу ролапиптанта в комбинации с гранисетроном и дексаметазоном или в контрольную группу гранисетрона и дексаметазона.

Ролапиптант достоверно снижал частоту тошноты и рвоты по сравнению с контрольной группой. Наиболее частыми побочными явлениями нового препарата были нейтропения, снижение аппетита, икота и головокружение.

Источник: www.asco.org

FDA одобрило сонидегиб для лечения базальноклеточного рака

Сонидегиб – новый таргетный препарат, который по механизму действия представляет собой ингибитор сигнального пути Hedgehog.

В основном исследовании 230 пациентов с местнораспространенным базальноклеточным раком были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу сонидегиба 800 мг (n=151) и группу сонидегиба 200 мг (n=79). Большинство пациентов (76%) ранее получали хирургическое лечение или лучевую терапию. Половина больных имели агрессивный гистологический вариант опухоли. Главным критерием эффективности была частота ответов на терапию по критериям RECIST.

Частота ответов в группе сонидегиба 200 мг составила 58% (95% доверительный интервал 45-70%), из которых 5% – полные ответы. Прогрессирование заболевания было выявлено только у 18% больных (7 человек). Частота ответов в группе сонидегиба 800 мг достоверно не отличалась и составила 44% (95% ДИ 35-53%). Наиболее частыми побочными явлениями 3-4 степени токсичности были повышение уровня липазы и креатинина.

На основании полученных результатов FDA одобрило сонидегиб в дозе 200 мг перорально ежедневно для лечения пациентов с базальноклеточным раком, получавших ранее хирургическое лечение или лучевую терапию, а также для лечения больных, которым оперативное лечение и лучевая терапия изначально не могут быть проведены.

Источники: www.fda.gov/

Michael R. Migden et al. Lancet Oncology, Vol. 16, No. 6, p. 716-728, June 2015.

Подготовила **Снежана Галузова**