

MODERN PRINCIPLES OF CORRECTION OF HEMATOLOGICAL TOXICITY OF CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS (REVIEW OF LITERATURE)

Kobilov O.R. (Republic of Uzbekistan) Email: Kobilov447@scientifictext.ru

*Kobilov Odiljon Rustamovich – Assistant,
DEPARTMENT OF ONCOLOGY,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,*

*REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN, TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

Abstract: *hematological toxicity continues to be one of the urgent problems of modern chemotherapy (CT) tumors. In addition to malignant cells, normal body cells with high regenerative activity, in particular bone marrow cells, also fall into the zone of influence of cytostatics. Among the modern means of combating the hematological toxicity of chemotherapy, various inducers of colony-stimulating factors remain, a promising direction is their combination with extracorporeal methods that reduce the toxic effect of antitumor therapy.*

Keywords: *chemotherapy, granulocyte colony stimulating factor, hematological toxicity, lymphomas, malignant tumors.*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кобиллов О.Р. (Республика Узбекистан)

*Кобиллов Одилжон Рустамович – ассистент,
кафедра онкологии,
Ташкентская медицинская академия,*

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация: *гематологическая токсичность продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной химиотерапии (ХТ) опухолей. В зону влияния цитостатиков попадают, помимо злокачественных клеток, также нормальные клетки организма с высокой регенеративной активностью, в частности клетки костного мозга. Среди современных средств борьбы с гематологической токсичностью ХТ, по-прежнему, остаются различные индукторы колониестимулирующих факторов, перспективным направлением является их сочетание с экстракорпоральными методами, снижающими токсическое влияние противоопухолевой терапии.*

Ключевые слова: *гематологическая токсичность, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, злокачественные опухоли, лимфомы, химиотерапия.*

Химиотерапия (ХТ), являясь компонентом комплексного лечения рака молочной железы, колоректального рака, сарком мягких тканей и костей, а также пациентов с диссеминированными формами солидных опухолей, значительно повышает эффективность лечения. При этом большинство химиопрепаратов, действуя циклоспецифически, оказывают максимальное повреждающее действие на быстро делящиеся клетки. В эту категорию помимо опухолевых клеток попадают нормальные клетки тканей с высокой регенеративной активностью, в частности клетки костного мозга. В различных исследованиях было показано, что многих видов рака характерно повышение интенсивности спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови, нарастающее при отсутствии эффекта от противоопухолевой терапии. Преобладание продукции активированных кислородных метаболитов в результате повышения их образования или истощения антиоксидантов, сопровождающееся активацией деструктивных процессов, получило название «оксидантный стресс» [2,8,13].

Таким образом, для многих типов опухолей активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), является важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на эффективность лечения и прогноз заболевания. При злокачественном росте развивается дисбаланс между интенсивностью продукции антиоксидантных ферментов и свободнорадикального окисления, а также уровнем функциональной активности системы антиоксидантной защиты [7].

Как следствие указанных процессов, среди наиболее распространенных побочных эффектов применения химиотерапии отмечают миелотоксичность, то есть повреждающее действие на костный мозг. Миелотоксичность приводит к снижению числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов, что снижает естественную защиту организма против инфекции. Не менее распространенным побочным эффектом ХТ является снижение гемоглобина, что вызывает анемию,

которая также ухудшает переносимость инфекции. Гематологические осложнения противоопухолевой ХТ разной степени выраженности встречаются у 88% больных онкологического профиля [8].

Помимо очевидных инфекционных и геморрагических осложнений, серьезным последствием выраженной или продолжительной миелосупрессии может стать отсрочка проведения очередного курса лечения или редукция дозы препаратов. Учитывая существование прямой зависимости между суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом, подобные изменения плановой терапии способны привести к снижению общей эффективности проводимого лечения [9,12].

В последние годы существенно поменялась концепция подхода к лечению лимфомы Ходжкина (ЛХ), при этом немаловажную роль сыграло детальное изучение прогностических факторов, а также осмысление характера и масштаба поздних осложнений химиотерапии. Поддержание запланированной интенсивности дозы при ЛХ является обязательной задачей химиотерапии, поэтому, профилактическое использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) широко применяется при схемах ВЕАСОРР и ВЕАСОРР-14. Многоцентровое исследование показало, что острая токсичность была умеренной, лейкопения, тромбоцитопения и анемия (WHO grade 3-4) отмечены в 75%, 23%, 65% соответственно, инфекции – в 12 % случаев, зарегистрированы 3 смертельных случая в процессе лекарственной терапии. В целом, при ВЕАСОРР-14 и усиленном варианте анемия диагностирована в 70% и 66%, лейкопения – в 80% и 98%, тромбоцитопения – в 27% и 70% [9,11,13].

Нейтропения – самое частое гематологическое осложнение химиотерапии у онкологических больных, обусловленное поражением гранулоцитарного ростка. Наличие нейтропении сопряжено с высоким риском бактериальной инфекции: у 20% и более пациентов регистрируется бактериемия при снижении количества нейтрофилов в крови. Это состояние представляет угрозу для жизни пациентов, так как при неправильном лечении может привести к септическому шоку и летальному исходу. Нейтропения III-IV степени является основным лимитирующим фактором, препятствующим началу ХТ и вызывающим необходимость снижения доз химиопрепаратов, задержку и/или отмену курсов лечения [6,12].

Острая гранулоцитопения появляется на 6-12-й день после введения большинства миелосупрессивных химиопрепаратов. Восстановление нормальных показателей наступает через 10-14 дней. Мегакариоциты поражаются позднее, поэтому супрессия тромбоцитов обычно наблюдается через 4 или 5 дней после гранулоцитопении, а нормальный их уровень восстанавливается через несколько дней после нормализации количества лейкоцитов. Митомицин С и производные нитрозомочевины обладают уникальной способностью вызывать замедленную супрессию костного мозга, которая, как правило, появляется на 28-42-й день с восстановлением функции костного мозга на 40-60-й день после лечения. У 10-40% пациентов с солидными опухолями и у 80-100% больных со злокачественными заболеваниями системы крови, получавших химиотерапию в стандартных дозах, развивается так называемая фебрильная нейтропения [2,12].

Использование КСФ, вызывающих быструю пролиферацию клеток-предшественников в зрелые дифференцированные клетки крови, позволяет уменьшить число опасных для жизни инфекционных осложнений, развивающихся у больных с нейтропенией, в то же время применение гранулоцитарно-макрофагального (ГМ) КСФ и Г-КСФ, не предупреждает развития тромбоцитопении. Несмотря на выраженную эффективность КСФ, их использование с профилактической или терапевтической целью часто ограничено развитием побочных эффектов, а также высокой стоимостью препаратов. Российскими учеными разработаны препараты, способные опосредованно восстанавливать гемопоэз, не оказывая прямого воздействия на стволовые клетки костного мозга. Среди них наиболее интересны препараты из нового класса псевдопептидов (дикарбамин) и тиопоэтины (глутоксим) [1].

Профилактическое применение КСФ рекомендуется у пациентов с более чем 40% риском фебрильной нейтропении. К этой категории относятся больные, получающие высокодозную ХТ и ХТ с высокой интенсивностью дозы, когда интервал между циклами сокращен до 14 дней. Негликолизированный Г-КСФ (нейпоген) назначается в дозе 5 мкг/кг массы тела в сутки подкожно или внутривенно капельно. Гликолизированный Г-КСФ (граноцит) назначается в дозе 150 мкг/м² в сутки подкожно или внутривенно капельно. Негликолизированный ГМ-КСФ (лейкомакс) – в дозе от 5 до 10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно и внутривенно капельно. Все КСФ вводятся до стойкого увеличения количества гранулоцитов, после чего в течение трех дней доза снижается до нуля [14].

Тромбоцитопения как осложнение ХТ также представляет клиническую проблему, наиболее грозными проявлениями которой являются геморрагии, нередко фатальные, особенно при наличии сопутствующей инфекции. Тромбоцитопения – результат угнетения мегакариоцитарного ростка вследствие проведения ХТ. Трансфузии тромбоконцентрата проводят строго по показаниям и в адекватной дозе. Следует помнить, что около трети пациентов, регулярно получавших трансфузии тромбоконцентратов, имеют антитромбоцитарные и антилейкоцитарные антитела чаще всего против антигенов HLA-системы, что обусловлено примесью лейкоцитов в тромбоконцентрате. Это приводит к снижению как количества тромбоцитов, так и длительности их жизни. Поэтому важным аспектом приготовления тромбоконцентрата является очистка его от примеси лейкоцитов [15].

Попытки стимуляции тромбоцитарного роста различными рекомбинантными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, ГМ-КСФ), а также их возможными комбинациями, для активации мегакариоцитов и их предшественников оказались безуспешными. При использовании рекомбинантных цитокинов наблюдался значительный токсический эффект, отмечались неблагоприятные побочные реакции, проявляющиеся в снижении артериального давления, в появлении признаков системной воспалительной реакции и т.д. Следующим этапом, предпринятым специалистами, было использование рекомбинантной формы тромбопоэтина [16].

Было выполнено несколько контрольных исследований у больных с неходжкинскими лимфомами с неблагоприятными прогностическими показателями, после нескольких циклов химиотерапии (ифосфамид, этопозид, карбоплатин), с необходимостью в трансфузиях тромбоконцентрата. По данным этих исследований использование рекомбинантного фактора роста и дифференцировки мегакариоцитов позволило снизить необходимость переливания тромбоцитарной массы. Исследования модифицированных рекомбинантных форм тромбопоэтина были остановлены, когда были обнаружены аутоиммунные антитела к препарату [3,7].

Анемия может вызывать значительное ухудшение качества жизни и переносимости ХТ. Кроме того, переливания эритроцитарной массы, применяющиеся для коррекции анемии, несут опасность передачи многих вирусов, включая вирусы гепатита и иммунодефицита человека. Однако, существует только одно строгое показание для гемотрансфузии – клиническая необходимость в течение короткого промежутка времени увеличить оксигенацию тканей. При этом учитываются также другие факторы: быстрое падение уровня гемоглобина, общий статус пациента, его возраст. Объем эритроцитов, необходимый для трансфузии, определяется, исходя из имеющейся концентрации гемоглобина [10].

В результате развития злокачественного процесса в организме больного накапливаются продукты распада опухоли, а применение химиолучевой терапии оказывает дополнительное токсическое воздействие на основные системы жизнедеятельности. Методики экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) позволяют сочетать непосредственное иммуномодулирующее влияние на организм пациента с детоксикационным эффектом плазмафереза. Современные методы ЭИФТ по своей сути являются эффективным расширением лечебного плазмафереза. Если при последнем клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, направленным на повышение или снижение (в зависимости от заболевания) функциональной активности клеток-участниц воспаления и иммунных реакций [3,4,5].

Несмотря на доказанную целесообразность использования КСФ при проведении различных схем ХТ, в настоящее время большинство пациентов с солидными опухолями в странах СНГ их не получают. Не более 6-10% в странах СНГ потенциально нуждающихся пациентов имеют возможность получать профилактическую поддержку КСФ, что в 7-10 раз ниже, чем в Европе и США [10,15]. Очевидно, что существует высокая потребность в наиболее рациональном использовании ограниченных материальных ресурсов, направленных на лекарственное обеспечение онкологических больных. Во многом это обусловлено экономическими причинами. В такой ситуации интересным представляется изучение новых дженериков и опосредованных индукторов кроветворения, что позволит существенно снизить стоимость лекарственных препаратов и повысить их доступность для пациентов.

Список литературы / References

1. Бычков М.Б., Бесова Н.С., Топчиева С.В. и др. Окончательные результаты кооперированных исследований препарата дикарбамин в качестве гемапротектора при комбинированной химиотерапии у онкологических больных // Вопросы онкологии, 2009. Т. 55. С. 627-633.
2. Иванов С.Д. Прогнозирование лейкопении на начальных этапах лучевой и химиотерапии больных лимфогранулематозом // Вопросы онкологии, 2000. № 2. Т. 46. С. 129-135.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Нишанов Д.А., Юлдашева Н.Ш., Юсупова Н.Б. Значимость оценки молекулярно-биологических онкомаркеров в сопроводительной иммунотерапии при раке шейки матки // Онкология и радиология Казахстана, 2017. Т. 44. № 2. С. 45-48.
4. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Использование методов гравитационной хирургии крови в комплексном лечении больных раком яичника // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2017. Т. 2. № 1. С. 52-56.
5. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Возможности использования экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комбинированном лечении рака шейки матки // Онкология и радиология Казахстана, 2010. Т. 16-17. № 3-4. С. 95-96.
6. Орлова Р.В., Чубенко В.А. Фебрильная нейтропения. Инфекционно-токсический шок // Практическая онкология, 2006. № 2. С. 69-76.

7. Шарипов Ф.К., Баленков Ю.О., Киреев Г.В. Динамика свободнорадикального окисления в ткани штамма саркомы-45 как показатель взаимодействия опухоли и организма // Вопросы онкологии, 2005. Т. 51. № 2. С. 227-230.
8. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients // J. Natl. Cancer Inst., 2006. V. 98. P. 708-714.
9. Engel C., Schmitz S., et al. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) // Ann. Oncol., 2000. V. 11. N 9. P. 1105-1114.
10. Gabrilove J, Cleeland C, Livingston R et al. Clinical evaluation of onceweekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to threetimesweekly dosing // J. Clin. Oncol., 2001. V. 19. P. 2875-2882.
11. Klimm B, Engert A. Differences in hematotoxicity between male and female patients with Hodgkin lymphoma and other malignancies // Nat. Clin. Pract. Oncol., 2008. V. 5. N 6. P. 316-323.
12. Lyman G.H., Kuderer N.M., Agboola O. et al. The epidemiology and economics of neutropenia in hospitalized cancer patients: data from the university health // System Consortium. Blood, -2001. V. 98. P. 432a. -abstr.
13. Nangalia J., Smith H., Wimperis J.Z. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support // Leuk. Lymphoma, 2008. V. 49. P. 1530-1536.
14. Ribeiro D, Veldwijk M.R, Benner A, et al. Differences in functional activity and antigen expression of granulocytes primed in vivo with filgrastim, lenograstim, or pegfilgrastim // Transfusion, 2007. V. 47. N 6. P.969-980.
15. Smith R.J.r, Aapro M, Ludwig H et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study // J. Clin. Oncol., 2008. V. 26. P. 1040-1050.
16. Wagner W, Hermann R, Hartlapp J. Prognostic value of hemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery // Strahlenthaer Onkol., 2000. V. 176. P. 73-80.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Bychkov M.B., Besova N.S., Topchieva S.V. et al. Okonchatel'nye rezul'taty kooperirovannyh issledovaniy preparata dikarbamin v kachestve gemaprotektora pri kombinirovannoj himioterapii u onkologicheskikh bol'nyh [The final results of cooperative studies of the drug dicarbamine as a hemaprotector in combination chemotherapy in cancer patients] // Voprosy onkologii [Oncology issues], 2009. V. 55. P. 627-633 [in Russian].
2. Ivanov S.D. Prognozirovaniye lejkopenii na nachal'nyh etapah luchevoj i himioterapii bol'nyh limfogranulematozom [Prediction of leukopenia in the initial stages of radiation and chemotherapy for patients with lymphogranulomatosis] // Voprosy onkologii [Oncology issues], 2000. V. 46. N 2. P. 129-135 [in Russian].
3. Kamyshov S.V., Pulatov D.A., Nishanov D.A., Yuldasheva N.Sh., Yusupova N.B. Znachimost' ocenki molekulyarno-biologicheskikh onkomarkerov v soprovoditel'noj immunoterapii pri rake shejki matki [Significance of the assessment of molecular biological tumor markers in accompanying immunotherapy for cervical cancer] // Onkologiya i radiologiya Kazahstana [Oncology and radiology of Kazakhstan], 2017. V. 44. N 2. P. 45-48 [in Russian].
4. Kamyshov S.V., Pulatov D.A., Yuldasheva N.Sh. Ispol'zovanie metodov gravitacionnoj hirurgii krovi v kompleksnom lechenii bol'nyh rakom yaichnika [The use of gravitational blood surgery methods in the complex treatment of patients with ovarian cancer] // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova [Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov], 2017. V. 2. N 1. P. 52-56 [in Russian].
5. Kamyshov S.V., Yuldasheva N.Sh., Salimova L.R. Vozmozhnosti ispol'zovaniya ekstrakorporal'noj immunofarmakoterapii v kombinirovannom lechenii raka shejki matki [Possibilities of using extracorporeal immunopharmacotherapy in the combined treatment of cervical cancer] // Onkologiya i radiologiya Kazahstana [Oncology and radiology of Kazakhstan], 2010. V. 16-17. N 3-4. P. 95-96 [in Russian].
6. Orlova R.V., CHubenko V.A. Febril'naya nejtropeniya. Infekcionno-toksicheskij shok [Febrile neutropenia. Infectious-toxic shock] // Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology], 2006. N 2. P. 69-76 [in Russian].
7. Sharipov F.K., Balenkov Yu.O., Kireev G.V. Dinamika svobodnoradikal'nogo okisleniya v tkani shtamma sarkomy-45 kak pokazatel' vzaimodejstviya opuholi i organizma [The dynamics of free radical oxidation in the tissue of a strain of sarcoma-45 as an indicator of the interaction of the tumor and the body] // Voprosy onkologii [Oncology issues], 2005. V. 51. N 2. P. 227-230 [in Russian].

8. *Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al.* Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006. V. 98. P. 708-714.
9. *Engel C., Schmitz S., et al.* Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) // *Ann. Oncol.*, 2000. V. 11. N 9. P. 1105-1114.
10. *Gabrilove J, Cleeland C, Livingston R et al.* Clinical evaluation of onceweekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to threetimesweekly dosing // *J. Clin. Oncol.*, 2001. V. 19. P. 2875-2882.
11. *Klimm B, Engert A.* Differences in hematotoxicity between male and female patients with Hodgkin lymphoma and other malignancies // *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2008. V. 5. N 6. P. 316-323.
12. *Lyman G.H., Kuderer N.M., Agboola O. et al.* The epidemiology and economics of neutropenia in hospitalized cancer patients: data from the university health // System Consortium. *Blood*, -2001. V. 98. P. 432a. -abstr.
13. *Nangalia J., Smith H., Wimperis J.Z.* Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support // *Leuk. Lymphoma*, 2008. V. 49. P. 1530-1536.
14. *Ribeiro D, Veldwijk M.R, Benner A, et al.* Differences in functional activity and antigen expression of granulocytes primed in vivo with filgrastim, lenograstim, or pegfilgrastim // *Transfusion*, 2007. V. 47. N 6. P.969-980.
15. *Smith R.J.r, Aapro M, Ludwig H et al.* Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results of a phase III, multicenter, randomized, double - blind, placebocontrolled study // *J. Clin. Oncol.*, 2008. V. 26. P. 1040-1050.
16. *Wagner W, Hermann R, Hartlapp J.* Prognostic value of hemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery // *Strahlenthaer Onkol.*, 2000. V. 176. P. 73-80.