

# Анемічні стани у хворих на рак грудної залози з множинними метастазами у кістки під час проведення курсів лікування методом системної радіонуклідної терапії

**М.М. Фірсова**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті проаналізовано випадки анемії, які спостерігали у пацієнток із раком грудної залози з множинними метастазами в кістки під час проведення курсів лікування методом системної радіонуклідної терапії. Анемію спостерігали у 60–65% пацієнток незалежно від використання конкретного радіофармацевтичного препарату. Час виникнення анемії у середньому 4–6 тиж. Ступінь вираженості анемії залежала від початкового стану хворих та їхніх суб'єктивних та компенсаторних можливостей. Анемія у даній категорії пацієнток більше пов'язана із пролонгацією основного захворювання. При досягненні стійкого терапевтичного ефекту від проведеного курсу радіонуклідного лікування анемічні стани у стадії ремісії і стабілізації не спостерігалися.

**Ключові слова:** анемія, системна радіонуклідна терапія, рак грудної залози, множинні метастази в кістки.

Проблема анемії є поширеним ускладненням у хворих з онкологічною патологією. Це стосується як хворих з первинним діагнозом, так і тих, хто має метастатичну дисемінацію. Висока частота анемії у хворих з різними онкологічними патологіями підтверджена дослідженнями ECAS (Європейське оглядове дослідження оцінки поширеності, тяжкості та ефективності лікування онкологічних хворих). У 39% хворих анемію діагностують під час первинного обстеження, у 68% вона зафіксована мінімум один раз протягом 6 міс спостереження [3]. Водночас ці стани підсилюються не лише проявами захворювання, а і досить агресивним лікуванням. Кісткова дисемінація має свою специфіку, адже лікувальні заходи, які направлені на редукцію метастатичного процесу в кістках, безпосередньо впливають на кістковий мозок [8].

Як відомо, функціонування кісткового мозку залежить від багатьох факторів: проліферації родоначальних клітин, присутності і концентрації вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, заліза, стану мікрооточення, рівня регуляції специфічними (еритропоетин, КСФ, тромбопоетин) і неспецифічними (андрогени та ін.) гормонами; рівня контролю зворотних зв'язків тощо [8]. Розвиток анемії у разі онкопатології, окрім таких, як кровотеча, гемоліз, ураження кісткового мозку, гіперспленізм та дефіцит кофакторів гемопоєзу, носить характер анемії хронічного захворювання та має назву анемії злоякісного новоутворення (АЗН) [1].

В основі синдрому – активація імунної та запальної систем пухлинним процесом, що призводить до збільшення концентрації цитокінів (фактор некрозу пухлини, інтерферон- $\gamma$  та інтерлейкін-1 тощо) у крові і тканинах. Цитокіни пригнічують процес диференціації клітин – попередників еритроїдного ряду, порушують обмін заліза та негативно впливають на вироблення еритропоетину – ключового гормону еритропоєзу. Фіксують скорочення життя еритроцитів з 120 днів до 90–60 [1, 11].

Патогенезу анемії притаманні наступні фактори:

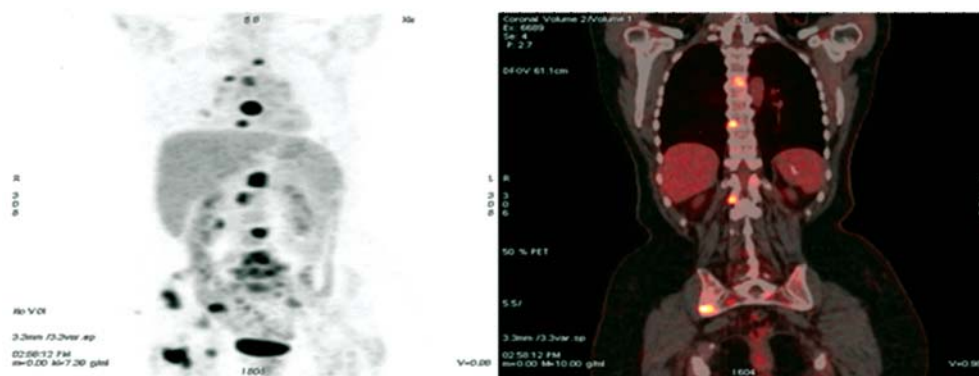
- порушення метаболізму заліза;
- зменшення кількості клітин еритроїдного ростка у кістковому мозку;
- підвищення рівня цитокінів запалення;
- гемоліз еритроцитів;
- превалювання катаболічних процесів у результаті пухлинної інтоксикації;
- відносний дефіцит ендogenous еритропоетину [3, 9].

Вважають, що суттєвою ланкою у патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок хіміотерапевтичного та інших видів лікування, а також їхня інтенсивність [7, 10].

Ще одним важливим аспектом є доступність заліза для еритропоєзу, що спостерігається в онкологічних хворих. Це пов'язано з підвищенням рівня гепсидину – ключового регулятора гомеостазу заліза. Будь-які хронічні захворювання, а також онкологічні процеси, сприяють продукуванню проти-запальних цитокінів (особливо інтерлейкіну ІЛ-6), що призводить до активації гепсидину в печінці. Гепсидин блокує ферропортин – опосередкований вихід заліза з еритроцитів та макрофагів [9, 11].

Залізодефіцитні стани проявляються зниженням рівня сироваткового ферритину та ступенем насичення трансферину [9]. Маркери дефіциту заліза в онкологічних хворих мають певну особливість. Відомо, що ферритин є білком гострої фази запалення, а також маркером ушкодження клітин печінки, і може бути підвищений або знаходитись в межах норми незважаючи на дефіцит заліза у хворих з онкологічною патологією. Для виключення запального процесу або порушень функції печінки доцільно визначити рівні с-реактивного білка і аланінамінотрансферази. Загалом алгоритм діагностики залізодефіциту в онкохворих включає визначення рівня сироваткового ферритину та ступеня насиченості трансферину, а також відсотка гіпохромних еритроцитів у крові та вмісту гемоглобіну в еритроциті [3]. Важливо також враховувати і певні якісні зміни у гематологічному профілі, а саме – індекс RDW, який відображає неоднорідність еритроцитів, є мірою відмінності популяції еритроцитів за об'ємом, що свідчить про відхилення в об'ємі червоних кров'яних клітин.

Своєчасна корекція анемії у хворих з множинною кістковою патологією набуває особливого значення. Анемічні стани мають свій негативний вплив щодо відповіді на специфічне лікування. Зокрема, успішність хіміотерапевтичного лікування пов'язана з рівнем гемоглобіну: 59% проти 81% [7]. Анемія є основним фактором пухлинної гіпоксії, яка формує більш агресивний фенотип пухлини та спричинює розвиток віддалених метастазів. У свою чергу, анемічні



Мал. 1. Ca gl. патма, метастази в кістки скелету, виявлені під час проведення ПЕТ/КТ

стани у хворих із множинними метастазами у кістки, які отримують лікування методом системної радіонуклідної терапії можуть впливати на ефективність радіонуклідної терапії, і самі зазнавати її впливу. Крім того, наявність анемії є прямим протипоказанням до початку проведення системної радіонуклідної терапії.

**Мета дослідження:** проаналізувати анемічні порушення, які виникають у хворих на рак грудної залози з множинними метастазами у кістки на етапах застосування системної радіонуклідної терапії.

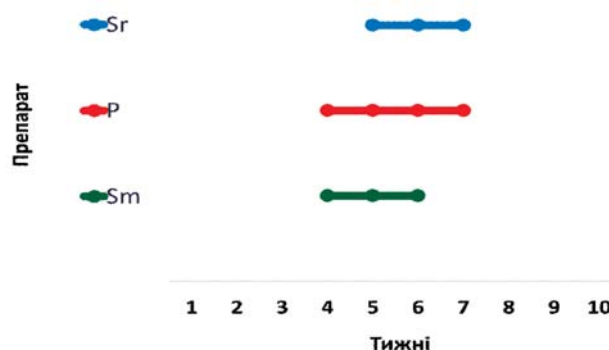
#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані історії хвороб жінок (n=65) з множинними метастазами у кістки, які лікувалися методом системної радіонуклідної терапії. Вік жінок – від 27 до 84 років. До початку застосування радіонуклідної терапії усі пацієнтки були прооперовані з приводу пухлин грудної залози, отримали хіміопроменеве лікування і мали гормональний супровід. Множинні кісткові ураження були підтверджені під час проведення остеосцинтиграфії, комп'ютерної томографії (КТ) та вибірково позитрон-емісійна томографія / КТ.

Радіофармпредпарати, які застосовували для проведення системної радіонуклідної терапії, включали один з радіонуклідів –  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  або  $^{153}\text{Sm}$ ; кількість курсів та їхня послідовність були різними та варіювали залежно від стану хворого. Розгорнутий аналіз крові проводили усім пацієнткам перед випискою та кожні десять днів протягом 3 міс після завершення курсу радіонуклідного лікування і обов'язково перед початком радіонуклідної терапії.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз гематологічних досліджень свідчить, що зміни показників периферійної крові, які стосуються рівня гемоглобіну та вмісту еритроцитів, відбуваються у середньому в період через 4–6 тиж, іноді до 8 тиж після завершення курсу системної радіонуклідної терапії. Такі зміни є як після першого курсу, так і після наступних курсів лікування. Розподіл хворих за першим курсом:  $^{89}\text{Sr}$  – 19,  $^{32}\text{P}$  – 24,  $^{153}\text{Sm}$  – 22. Відповідно анемії:  $^{89}\text{Sr}$  – 12 (63,2%),  $^{32}\text{P}$  – 15 (62,5%),  $^{153}\text{Sm}$  – 14 (63,6%). Тобто, 60% хворих помічали анемічні стани вже з перших курсів радіонуклідного лікування. При повторних курсах ці цифри зростали, анемічні стани мали більш виражений характер, гірше піддавались медикаментозній корекції та мали зв'язок із поширенням кісткової дисемінації (мал. 1). У переважній більшості аналізів крові під час падіння рівня гемоглобіну спостерігали не лише зниження рівня еритроцитів, а й зміна їхньої якості, що проявляється як еритроцитарний анізоцитоз переважно легкого ступеня і свідчить не лише про наявність залізодефіцитної анемії, а й онкологічної патології із ураженням кісткового мозку.



Мал. 2. Час виявлення анемії після застосування певного РФП (радіофармацевтичного препарату на основі радіонукліду)

Як видно з мал. 2, час появи анемії відрізняється не суттєво для всіх РФП і становить в середньому 4–6 тиж. Повторні зміни пов'язані найчастіше з клінічною пролонгацією процесу, що відображається при сцинтиграфії, ПЕТ/КТ та характеризується зростанням маркерів, зокрема СА 15-3.

У той самий час, за появи клінічної та лабораторно-інструментальної кісткової ремісії анемічні стани не фіксували в жодної хворої. Це може бути опосередкованим підтвердженням того, що на відміну від лейко- та тромбоцитопеній, анемії не мають вираженого зв'язку із застосуванням певного радіонукліду. У даної групи хворих анемії напряду пов'язані із загальним станом організму та ступенем кісткового ураження (кількісні та якісні сцинтиграфічні зміни). Відтак, успішне лікування, яке характеризується стійкою ремісією, зниженням патологічного включення діагностичного РФП чи зниженням у динаміці показника SUV (при обстеженні ПЕТ/КТ), може передбачати і відсутність анемічних станів. З іншого боку, швидка корекція анемії може впливати не лише на якість життя, а й на встановлення та тривалість кісткової ремісії.

Гематологічні відхилення у хворих з множинною кістковою патологією раку грудної залози, яким застосовують метод радіонуклідної терапії, мають безпосередній зв'язок із кістково-мозковим кровотворенням. Дані досліджень свідчать, що важливим етапом кісткового метастазування є метастази у кістковий мозок. Механізм взаємозв'язку між метастатичним ураженням кісткового мозку та ураженням кісткової системи достеменно невідомий і сьогодні. Як відомо, метастази поширюються переважно по вісі скелету, що в основному відображає особливості розподілу червоного кісткового мозку. Вважається, що клітина, яка потрапила у капіляри кісткового мозку, може легко мігрувати в кісткову тканину через відсутність базальної мембрани в цих капілярах.

Сучасні радіофармацевтичні препарати з бета та електронним розпадом для лікування кісткових метастазів

Радіофармацевтичний препарат	T <sub>1/2</sub> , дні	Макс. E <sub>β</sub> (MeV)	Середня. E <sub>β</sub> (MeV)	Макс. пробіг, мм	Мін. пробіг, мм	Гамма (MeV) % включення напіврозпад
<sup>188</sup> Re (Sn)HEDP	0,7	2,12	0,73 0,79	11,0	2,7 3,1	0,155 (10%)
<sup>153</sup> Sm-EDTMP	1,9	0,81	0,23	2,5	0,6	0,103 (28%) 0,070 (5%)
<sup>90</sup> Y-citrate	2,7	2,27	0,94	11,1	2,5	-
<sup>186</sup> Re (Sn) HEDP	3,8	1,07	0,33	4,5	1,1	0,137 (9%)
<sup>117m</sup> Sn-DTPA	13,6	0,127e 0,152e	- -	0,27	0,2 0,3	0,159 (86%)
<sup>32</sup> P-phosphate	14,3	1,71	0,70	7,9	3,0	-
<sup>89</sup> Sr-chloride	50,5	1,46	0,58	7,0	2,4	0,909 (0,10%)

Дослідження, які присвячені вивченню впливу мікрометастазів на функцію кісткового мозку, виявили таку особливість: метастатичне ураження кісткового мозку супроводжується пригніченням червоного ростку кровотворення (p<0,05) та не впливає на тромбоцитарний та гранулоцитарний паростки [8]. Про це свідчать показники гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів. Отже, можна передбачити, що у хворих з множинною кістковою патологією шанс розвитку мієлосупресії може бути пов'язаний з кількістю метастатичних уражень, їхньою глибиною та щільністю кісток.

Інший чинник – специфічність системної радіонуклідної терапії. Як відомо, системна радіонуклідна терапія, яку застосовують у хворих з множинною кістковою патологією, має певні особливості біологічного впливу. Це пов'язано з тим, що радіонуклідна терапія множинної кісткової патології є так званою терапією мішені, коли лікувальний радіофармацевтичний препарат вбудовується у структуру пухлинної кістки і з меншою інтенсивністю – у нормальну кісткову тканину 2 до 15:1, майже не опромінюючі сусідні тканини. Враховуючи анатомічне розташування кісткового мозку, локальне дозове навантаження на уражену кістку буде формувати відповідну дозу на кістковий мозок. Однак пухлинну дозу та дозу на кістковий мозок дуже важко підрахувати [5]. Це пов'язано з інтракістковим трабекулярним розподілом та щільністю кістки. У трабекулах, зокрема остеобластичних уражень, шанс абсорбції лікувального препарату збільшується у рази, і відповідно зростає локальне дозове навантаження. У силу анатомічного розподілу в пухлинах трабекулярних кісток є більший шанс депозиту радіофармацевтичного препарату [2].

**Анемические состояния у больных раком грудной железы с множественными метастазами в кости при проведении курсов лечения методом системной радионуклидной терапии**  
**М.Н. Фирсова**

В статье проанализированы случаи анемии, которые наблюдали у пациенток с раком грудной железы с множественными метастазами в кости при проведении курсов лечения методом системной радионуклидной терапии. Анемии фиксировали у 60–65% пациенток независимо от использования определенного радиофармацевтического препарата. Время появления анемий – в среднем 4–6 нед. Степень выраженности анемий зависела от исходного состояния пациенток и их субъективных компенсаторных возможностей. Анемии у этой категории больных больше связаны с пролонгацией основного заболевания. При достижении стойкого терапевтического эффекта во время курсов радионуклидного лечения анемические состояния в процессе ремиссии и стабилизации не отмечаются.

**Ключевые слова:** анемия, системная радионуклидная терапия, рак грудной железы, множественные метастазы в кости.

Таким чином, за однаковою лікувальною активністю дозові навантаження можуть значно варіювати і створювати більше дозове навантаження на кістковий мозок. Вплив на формування дозового навантаження мають також ядерно-фізичні характеристики лікувальних радіофармацевтичних препаратів (таблиця).

Отже, зміни, які зафіксовані у хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в кістки, можуть мати різний характер і потребують якісної діагностики та відповідної корекції.

**ВИСНОВКИ**

Прояви анемії у хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в скелет, які застосовують метод системної радіонуклідної терапії, констатують у помірно віддалені терміни – у 4–6 тиж та більше ніж у 60% хворих вже після першого курсу радіонуклідного лікування.

Дослідження крові протягом 1–3 міс після проведення системної радіонуклідної терапії є обов'язковим для встановлення ранніх анемічних змін. Корекцію рівня гемоглобіну потрібно починати в якомога ранні терміни.

У хворих з вираженою мієлосупресією, яка має місце при великій кістковій дисемінації, потрібна комбінація гематологічних препаратів для ефективного усунення анемічних станів. Враховуючи специфіку появи анемії у цієї групи хворих, корекція показників повинна забезпечуватись як стимуляцією кістково-мозкового кровотворення, так і методами, що спрямовані на усунення залізодефіциту.

**Anemic state of patients with breast cancer with multiple bone metastases during the courses of systematic radionuclide therapy**  
**M. Firsova**

The article contains analysis of anemia cases that have been registered in patients with breast cancer with multiple bone metastases during the courses of systematic radionuclide treatment. The anemia cases have been registered in 60-65% of patients, disregarding of exact radiopharmaceutical applied. Average period of anemia appearance was 4-6 weeks. Level of anemia manifestation was dependent on initial medical status of patients and their subjective compensatory abilities. Anemia in this category of patients is to greater extend linked to the prolongation of their main disease. Anemic states are not registered during remission and stabilization processes after steady therapeutic effect is achieved in radionuclide treatment courses.

**Key words:** anemia, systematic radionuclide therapy, breast cancer, multiple bone metastases.

Сведения об авторе

**Фирсова Мария Николаевна** – Кафедра радиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 440-61-25. E-mail: marichkamari@voliacable.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Breder V.V. Anemija pry rake molochnoj zhelezy. Mammologija, 2006, no. 3, pp. 48–53.
2. Dolezal J., Vizda'a J., Cermacova E. Myelotoxicity after systemic radionuclide therapy of painful bone metastases with 153 Samarium – EDTMP. Vnitr. Lek, 2003, vol. 49, pp. 189–193.
3. Gaidukova S.M., Vydyborets S.V., Sivak L.A., Pjaset's'ka N.M. Anemii: navchal'nyj posibnyk. – K.: Try Krapky, 2005. – 312 p.
4. Leonard R.C., Untch M., von Koch F. Management of anemia in patients with breast cancer: role of epoetin. Ann. Oncol., 2005, vol. 16, pp. 817–824.
5. Lewington V.J. Bone – Seeking Radionuclides for Therapy. J. Nucl. Med, 2005, vol. 46, no 1 (Suppl), pp. S38–S47.
6. Portjagin I.V., Rjazankina A.A., Kvashin A.V. Simptomaticheskaja terapija pri rake predstatel'noj zhelezy. Prakticheskaja onkologija, 2008, vol. 9, no. 2, p. 117–123.
7. Prohach A.V. Vlijanije gematologicheskich oslozhenij na effektivnost' sistemoj terapii raka molochnoj zhelezy. Medychni perspektivy, 2016, vol. 21, no. 2, pp. 75–77.
8. Rodionov V.V., Petrov S.V., Rahmattulina E.T., Suetin A.V. Opuholevye porazhenije kostnogo mozga u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. Hirurgija, 2006, no. 3(17), pp. 51–54.
9. Snegovoj A.V. Problema zhelezodefizitnij anemii u pazientov s onkologicheskimi zabolevanijami: praktika primenenija zhelezosoderzhachih preparatov. Sovremennaja onkologija, 2013, vol. 15, no. 2, pp. 65–72.
10. Vydyborets S.V., Andriiaka A.A. Sovremennye principy lechenija anemii u pazientov s onkogematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevanijami [Modern strategy to management of anemia in patient with hematologic and solid tumors] treatment. Gematologija. Transfusiologija: Vostochnaja Evropa. 2016, vol. 2, no. 3, pp. 388–397.
11. Vydyborets S.V., Gaidukova S.N. Sovremennaja taktika diagnostiki i lechenie zhelezodeficitnoj anemii [Modern diagnostic and treatment strategy of iron deficiency anemia]. Gematologija. Transfusiologija: Vostochnaja Evropa. 2015, no. 2(02), pp. 105–121.

Статья поступила в редакцию 04.04.17

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**ЭКСПЕРТЫ НАШЛИ УНИВЕРСАЛЬНОЕ СРЕДСТВО ПРОТИВ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА И ПАРАЛИЧА**

Сотрудники Университета Макгилла выяснили: есть маленькая молекула, вырабатываемая грибом, которая способна запустить регенерацию аксонов.

Известно, что справиться с повреждениями центральной нервной системы крайне сложно. Аксоны – элементы, которые передают электрические сигналы между нервными клетками в головном и спинном мозге. Если была травма мозга, спины, инсульт, развивается рассеянный склероз, то аксоны повреждаются, пишет Medical News Today.

Но сотрудники Университета Макгилла выяснили: есть маленькая молекула, вырабатываемая грибом, которая способна запустить регенерацию аксонов. И так, аксоны восстанавливаются сложно. Более того, если, к примеру, аксоны повреждены вследствие травмы головного мозга, то они будут дальше деградировать. Это происходит даже спустя годы после травмы. Возможный итог – изменения в мозге, характерные для болезни Альцгеймера.

Ученые нашли семейство белков – 14-3-3. И оно способно

защищать нервные клетки. При этом есть молекула fusicoccin-A (производит особый грибок). Данная молекула стабилизирует связь между 14-3-3 и другими белками. У специалистов есть основания полагать, что fusicoccin-A может простимулировать белки, заставив те восстанавливать аксоны. Лабораторные исследования показали: молекула вызывала регенерацию механически поврежденных нейронов.

Источник: <http://www.meddaily.ru>