

УДК 616-006:616.155.194  
ББК 55.6,33  
С 41

### Сиюхова Д.Б.

Старший преподаватель кафедры химии, физики и физико-химических методов исследования Майкопского государственного технологического университета, Майкоп, e-mail: laliruslan@yandex.ru

### Бабичева Л.Г.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, e-mail: lalibabicheva@mail.ru

## Способы коррекции анемии у онкологических больных (Рецензирована)

**Аннотация.** Рассмотрены современные методы коррекции анемии у онкологических больных. Указано, что в настоящее время анемией принято считать снижение уровня гемоглобина менее 12 г/дл у мужчин и у женщин старше 50 лет и менее либо равным 11 г/дл у женщин в возрасте до 50 лет. Анализ многочисленных исследований показывает, что причиной анемии может быть как само онкологическое заболевание, так и специфическое лечение, например химиотерапия, которая способна подавлять выработку эндогенного эритропоэтина в ответ на анемию, что обуславливает необходимость применения гемотрансфузий. Эритропоэзстимулирующие агенты способны снизить частоту анемии, и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** анемия, гемоглобин, химиотерапия, эритропоэз, эритропоэзстимулирующие агенты.

### Siyukhova D.B.

Senior Lecturer of the Department of Chemistry, Physics and Physical and Chemical Methods of Research, the Maikop State University of Technology, Maikop, e-mail: laliruslan@yandex.ru

### Babicheva L.G.

Candidate of Medicine, Associate Professor of the Oncology Department, the Russian Medical Academy of Post-Diploma Education, Moscow, e-mail: lalibabicheva@mail.ru

## Ways of correction of anemia in oncological patients

**Abstract.** Anemia is defined when a hemoglobin value is less than or equal to 12 g/dl for all men and women over 50 years of age, and less than or equal to 11 g/dl for women under 50 years of age. Untreated anemia is common in cancer patients. Previous studies have demonstrated that both the existence of cancer and treatment with chemotherapy can suppress the normal endogenous erythropoietic response to anemia, making some cancer patients transfusion candidates. Erythropoiesis-stimulating agents reduce anemia in patients with cancer and improve their quality of life.

**Keywords:** anemia, hemoglobin, chemotherapy, erythropoiesis, erythropoiesis-stimulating agents.

Наиболее частым осложнением, сопровождающим течение онкологического процесса, является анемия, которая подразумевает снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов или уровня гематокрита в единице объема крови.

Анемия может возникать как независимо, в процессе прогрессирования опухолевого процесса, так и под воздействием химио- и лучевой терапии. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют четыре степени выраженности анемии, аналогичные градации Национального института рака (NCI – National Cancer Institute) США (табл. 1) [1]. Норма уровня гемоглобина составляет 12 г/дл у женщин и 13 г/дл у мужчин.

Таблица 1

Классификация анемии по степени выраженности

Выраженность анемии	ВОЗ (Hb, г/дл)	NCI (Hb, г/дл)
0 (норма)	$\geq 11$	норма
1 (легкая)	9,5–10,9	10,0 – норма
2 (умеренная)	8,0–9,4	8,0–10,0
3 (выраженная)	6,5–7,9	6,5–7,9
4 (угрожающая жизни)	<6,5	<6,5

В 2001 году в Европе были опубликованы данные более 15000 больных с различными новообразованиями (ECAS – European Cancer Anaemia Survey), анемия была выявлена у 39% пациентов, причем в 35% случаев – уже в дебюте заболевания, у 48% больных – в процессе

лечения и в трети случаев (31%) – в ремиссии [2].

В работе (ECAS) отмечено следующее наблюдение: частота анемии на фоне лучевой терапии составляет 28% в сравнении с 50% у пациентов, получающих химиотерапию (причем в 77% этих случаев в терапию были включены препараты платины) [3].

При опухолях женской репродуктивной системы развитие анемии сопровождается заболеванием в 81% случаев, рак легкого на втором по частоте месте – 77%, третье место занимают лимфопролиферативные опухоли, частота анемии при которых составляет 73%, два следующих места делят между собой опухоли молочной железы и желудочно-кишечного тракта, 62% и 61% соответственно, при опухолях головы и шеи и урогенитального тракта анемия присутствует с одинаковой частотой – по 51% [2]. В большой спектр причин развития анемии у онкологических больных входят нарушение метаболизма железа, кровопотеря, специфическое поражение костного мозга, гемолиз, недостаток питательных веществ, нарушение функции почек. Кроме того, по аналогии с рядом хронических инфекционных заболеваний, помимо анемии, вызванной перечисленными причинами, развивается так называемая анемия хронического заболевания.

Этот синдром активируется в результате раздражения иммунной системы под воздействием онкологического заболевания, при этом повышается уровень фактора некроза опухоли, интерферона  $\gamma$  и интерлейкина-1 в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен железа, блокируют процесс дифференцировки клеток – предшественников эритроидного ряда – и подавляют образования эндогенного эритропоэтина – ключевого гормона эритропоэза. Эти медиаторы воспаления воздействуют на продолжительность жизни эритроцита, укорачивая ее со 120 дней до 90–60 дней.

По принципу порочного круга снижение гемоглобина и последующее развитие гипоксии повышают, в свою очередь, риск развития рецидива опухоли. Следствием гипоксии является также активация неоангиогенеза, которая приводит к прогрессированию опухолевого процесса и отрицательно сказывается на отдаленных результатах лечения онкологических больных.

Французскими исследователями в 1998 г. было четко продемонстрировано, что при неходжкинских лимфомах наличие анемии неблагоприятно сказывается как на непосредственных результатах лечения, так и на выживаемости (отмечено укорочение времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости,  $P=0,0048$  и  $P=0,0001$  соответственно) (рис. 1) [4].

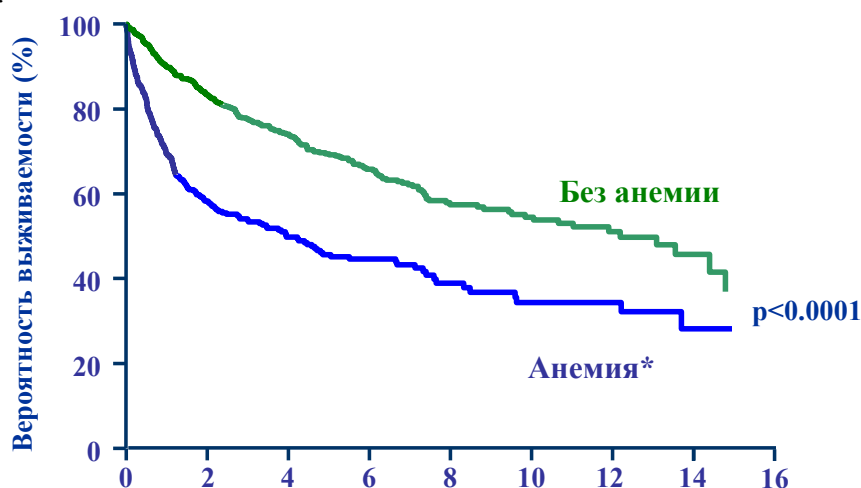


Рис. 1. Выживаемость больных НХЛ в зависимости от наличия анемии (Поставлено из Mouillet et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. Ann. Oncol. 1998; 9: 1109–15)

По результатам диссертационной работы Бабицовой Л.Г., включившей 136 пациентов с агрессивными вариантами неходжкинских лимфом, 2-летняя общая выживаемость составляет 50% при уровне гемоглобина более 10 г/дл и снижается до 20% при уровне гемоглобина менее 10 г/дл (рис. 2) [5].

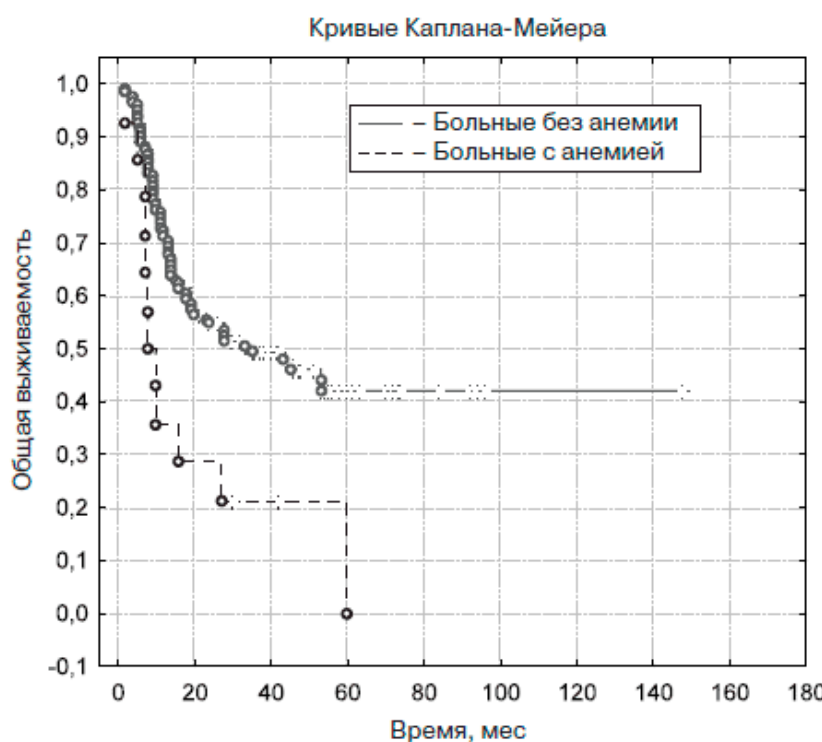


Рис. 2. Выживаемость больных ДККЛ в зависимости от наличия анемии (Поставлено из диссертационной работы Бабичевой Л.Г. Значение прогностических факторов при лечении больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой антрациклинсодержащими режимами химиотерапии. Москва, 2004 г.)

В работе Lee L.N. и соавт. проанализированы данные 134 больных раком головы и шеи, получавших неoadьювантную химиотерапию, а затем стандартную лучевую терапию, и получены аналогичные результаты.

Активное прогрессирование опухолевого процесса влечет за собой развитие гипоксии вследствие несоответствия ее массы и сосудистой сети. Гипоксия способствует активации генов семейства HIF-1, которые повышают выработку эндотелиального фактора роста (VEGF), что способствует образованию новых сосудов (ангиогенезу) и продолженному росту опухоли.

В одном из проспективных исследований у 89 пациенток, страдающих раком шейки матки, был определен уровень насыщения опухолевой ткани кислородом до проведения лучевой терапии. Оказалось, что общая выживаемость статистически значимо ниже у пациенток с гипоксичными новообразованиями (рис. 3) [6].

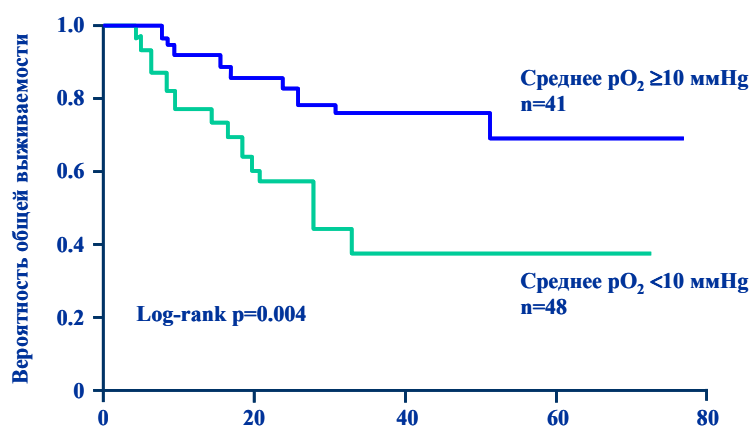


Рис. 3. Выживаемость больных раком шейки матки в зависимости от насыщения опухоли кислородом (Поставлено из Höckel & Vaupel. Biological consequences of tumor hypoxia. Semin Oncol 2001; 28 (Suppl 8): 36–41)

Существует несколько способов коррекции анемии, одним из которых является трансфузия донорской эритроцитной массы. Отказаться от применения препаратов крови невоз-

можно при угрожающей жизни глубокой анемии, острых кровопотерях. Однако анемия онкологического заболевания, как правило, носит хронический характер, а частые гемотрансфузии сопряжены с повышенным риском развития трансфузионных осложнений.

Проблемам риска, связанного с переливанием крови, была посвящена работа группы исследователей из Великобритании и Ирландии: за 2-летний период было проанализировано 366 случаев серьезных осложнений, более половины которых связаны с переливанием некорректных компонентов крови (рис. 4) [7].



Рис. 4. Осложнения, связанные с гемотрансфузиями  
(Поставлено из Williamson et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *B.M.J.* 1999; 319: 16–19)

Новая эра терапии анемии онкологического заболевания ознаменована появлением рекомбинантного человеческого эритропоэтина. В 1953 г. Erslev A.V. дал определение эритропоэтину как гормону, контролирующему уровень гемоглобина. Этот гормон синтезируется, в основном, в интерстициальных клетках коркового и мозгового слоя почек, а затем попадает с током крови в костный мозг, где взаимодействует с рецепторами эритроидных клеток предшественников, что приводит к блоку апоптоза и активации пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток эритроидной направленности. В итоге повышается продукция эритроцитов в костном мозге. По принципу обратной связи после кислородного насыщения происходит инактивация гена эритропоэтина, который расположен на 7-й хромосоме. Его продукция прекращается до тех пор, пока гипоксия вновь не запустит этот механизм.

Технологическая история эпоэтинов – это, прежде всего, способ получения рекомбинантной клеточной линии, используемой для синтеза эритропоэтина. В случае эпоэтина альфа (разработка американской компании «Amgen», торговое наименование препарата Erogen) для получения рекомбинантной клеточной линии был использован полноразмерный хромосомный ген эритропоэтина, который был интегрирован в хромосомы клеточной линии СНО (линия перевиваемых клеток яичника китайского хомяка). Получаемый затем на основе этой клеточной линии рекомбинантный эритропоэтин в последствии получил непатентованное название «Эпоэтин альфа».

Результаты первого же рандомизированного исследования, опубликованные Henry D., Abhels R. в 1994 г., продемонстрировали эффективность рекомбинантного человеческого эритропоэтина в отношении анемии у онкологических больных, получающих химиотерапию [8]. Эти данные были подтверждены еще тремя масштабными открытыми нерандомизированными исследованиями [9–11].

В настоящее время невозможно представить себе лечение анемии без применения эритропоэтинов, однако вопросы остаются. Так, в ряде случаев ЭПО оказываются неэффективными, у части больных ответ на лечение оказывается несколько запоздалым. Оказалось, что при анемии, вызванной онкологическим заболеванием, внутривенное применение препаратов железа значительно улучшает эффективность применения ЭПО.

Ранние рекомендации EORTC (2004 г.) подразумевали назначение эритропоэтинов с оглядкой на выраженность симптомов анемии при уровне гемоглобина 9–11 г/дл, новая же версия резолюции говорит о том, что эритропоэз-стимулирующие препараты можно применять при бессимптомной анемии с уровнем гемоглобина 11,9 г/дл для профилактики его дальнейшего снижения [1].

В многочисленных исследованиях изучается прогностическое влияние на эффективность ЭПО-терапии гепцидина и С-реактивного белка. Гепцидин – гормон, регулирующий метаболизм, который является одним из основных факторов развития анемии хронического заболевания. При воспалительных или инфекционных заболеваниях цитокины индуцируют синтез гепцидина, что приводит к повышенному захвату железа и его задержке в эпителии двенадцатиперстной кишки [12]. При воспалительных заболеваниях также нарастает уровень С-реактивного белка, высокая концентрация которого связана со снижением уровня гемоглобина и резистентностью к лечению эритропоэтинами. Таким образом, исходная концентрация гепцидина и С-реактивного белка у онкологических больных, возможно, позволяет предсказать ответ на лечение эритропоэз-стимулирующими белками, что требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных в последнее время, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии, ее значение для больного явно недооценены. Внедрение в клиническую практику ряда новых противоопухолевых агентов, активное использование агрессивных режимов лечения, включая одновременную химио-лучевую терапию, позволяет повысить эффективность лечения злокачественного заболевания. Но интенсификация лечения ухудшает качество жизни пациентов и требует активной поддерживающей терапии, одной из составляющих которой является своевременная коррекция анемии с применением современных препаратов – стимуляторов эритропоэза. Достижимое при этом улучшение функционального статуса больного может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения.

*В настоящее время при назначении эритропоэз-стимулирующих белков следует руководствоваться резолюцией экспертного совещания по использованию эритропоэзстимулирующих препаратов в онкологии (3 ноября 2007 г) [13].*

Основными целями назначения эритропоэзстимулирующих препаратов являются:

1. Повышение концентрации гемоглобина до целевых значений и ее поддержание.
2. Снижение потребности в гемотрансфузиях.
3. Повышение качества жизни пациентов.

До назначения эритропоэтинов следует исключить другие причины анемии: кровотечение, дефицит железа и витаминов (В12, фолиевая кислота), гемолиз и т.д. При снижении концентрации гемоглобина менее 8 г/дл необходимо рассмотреть целесообразность гемотрансфузий наряду с назначением эритропоэз-стимулирующих препаратов. При назначении эритропоэтинов – оценить наличие индивидуальных факторов риска развития тромботических осложнений.

Целевой концентрацией гемоглобина является 12 г/дл. При достижении этой концентрации производится снижение дозы эритропоэз-стимулирующего препарата с целью поддержания целевой концентрации на фоне минимальной эффективной дозы.

Дозы эритропоэтинов и их модификация (рекомендации EORTC, 2006):

1) Дарбэпоэтин-б – 1 раз в 3 нед. в фиксированной дозе 500 мкг либо в расчетной дозе 6,75 мкг/кг;

2) Эпоэтин-б и -в – 3 раза в нед. в расчетной дозе 150 ЕД/кг, либо 1 раз в нед. в фиксированной дозе 40000 МЕ (эпоэтин-б) или 30000 МЕ (эпоэтин-в).

*При скорости увеличения Hb, превышающей 10 г/дл за 2 нед. или 2 г/дл за 4 нед., рекомендуется снизить дозы эритропоэтина в соответствии с инструкцией. Превышение целевой концентрации гемоглобина (12 г/дл) не рекомендуется.*

При отсутствии ответа на терапию, что определяется как повышение концентрации гемоглобина менее чем на 10 г/л за 4–6 нед. при отсутствии положительной динамики со стороны симптомов анемии, рекомендуется увеличение дозы в соответствии с инструкциями по

медицинскому применению эритропоэтина. Продолжать терапию более 6–8 нед. при отсутствии эффекта, несмотря на повышение дозы, нецелесообразно. Одновременное назначение внутривенных препаратов железа значительно повышает эффективность эритропоэтина. После завершения химиотерапии лечение эритропоэз-стимулирующими препаратами целесообразно продолжить в течение времени, равного продолжительности 1–2 циклов химиотерапии.

Таким образом, проблема коррекции анемии у онкологических больных является чрезвычайно актуальной и требует дальнейших крупномасштабных рандомизированных исследований. Учитывая полиэтиологичность данного осложнения, лишь всесторонний диагностический ряд способен выявить актуальную причину анемии, оценить риски планируемого лечения, и, наконец, определить адекватную лечебную тактику.

#### Примечания:

1. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update / C. Bokemeyer, M.S. Aapro, A. Courdi [et al.] // *European Journal of Cancer*. 2007. No. 43. P. 258–270.
2. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients / H. Ludwig [et al.] // *Eur. J. Cancer*. 2004. No. 40. P. 2293–2306.
3. European Cancer Anaemia Survey (ECSA) / H. Ludwig [et al.] // *Ann. Oncol.* 2002. No. 13 (Suppl 5). P. 169 [A623PD].
4. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients / I. Moullet [et al.] // *Ann. Oncol.* 1998. No. 9. P. 1109–1115.
5. Бабичева Л.Г. Значение прогностических факторов при лечении больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой антрациклинсодержащими режимами химиотерапии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 191 с.
6. Höckel & Vaupel. Biological consequences of tumor hypoxia // *Semin. Oncol.* 2001. No. 28 (Suppl 8). P. 36–41.
7. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports / L. Williamson [et al.] // *B.M.J.* 1999. No. 319. P. 16–19.
8. Henry D., Abhels R. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy-induced anemia: results of double-blind and open-label follow-up studies // *Semin. Oncol.* 1994. No. 21 (Suppl 3). P. 21–28.
9. Demetri G., Kris M., Wade J. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group // *J. Clin. Oncol.* 1998. No. 16. P. 3412–25.
10. Gabrilove J., Cleeland C., Livingston R. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing // *J. Clin. Oncol.* 2001. No. 19. P. 2875–2882.
11. Glaspy J. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem // *Semin. Hematol.* 1997. No. 34. P. 20–26.
12. Rossi E. Hepcidin – the iron regulatory hormone // *Clin. Biochem. Rev.* 2005. No. 26. P. 47–9.
13. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Анемия и способы ее коррекции у онкологических больных // *Современная онкология*. 2010. № 3. С. 89–93.

#### References:

1. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update / C. Bokemeyer, M.S. Aapro, A. Courdi [et al.] // *European Journal of Cancer*. 2007. No. 43. P. 258–270.
2. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients / H. Ludwig [et al.] // *Eur. J. Cancer*. 2004. No. 40. P. 2293–2306.
3. European Cancer Anaemia Survey (ECSA) / H. Ludwig [et al.] // *Ann. Oncol.* 2002. No. 13 (Suppl 5). P. 169 [A623PD].
4. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients / I. Moullet [et al.] // *Ann. Oncol.* 1998. No. 9. P. 1109–1115.
5. Babicheva L.G. The meaning of prognostic factors in the treatment of patients having diffuse large B-cell lymphoma with anthracycline-based chemotherapy regimens: Diss. for the Cand. of Medicine degree. M., 2004. 191 pp.
6. Höckel & Vaupel. Biological consequences of tumor hypoxia // *Semin. Oncol.* 2001. No. 28 (Suppl 8). P. 36–41.
7. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports / L. Williamson [et al.] // *B.M.J.* 1999. No. 319. P. 16–19.
8. Henry D., Abhels R. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy-induced anemia: results of double-blind and open-label follow-up studies // *Semin. Oncol.* 1994. No. 21 (Suppl 3). P. 21–28.
9. Demetri G., Kris M., Wade J. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group // *J. Clin. Oncol.* 1998. No. 16. P. 3412–25.
10. Gabrilove J., Cleeland C., Livingston R. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing // *J. Clin. Oncol.* 2001. No. 19. P. 2875–2882.
11. Glaspy J. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem // *Semin. Hematol.* 1997. No. 34. P. 20–26.
12. Rossi E. Hepcidin – the iron regulatory hormone // *Clin. Biochem. Rev.* 2005. No. 26. P. 47–9.
13. Poddubnaya I.V., Babicheva L.G. Anemia and methods of its correction in oncological patients // *Modern Oncology*. 2010. No. 3. P. 89–93.