

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-63-68>

Анемический синдром у онкологических пациентов: что должен знать каждый онколог

Доклад Н.А. Евстратовой

5 декабря 2024 г., Санкт-Петербург

Для цитирования: Анемический синдром у онкологических пациентов: что должен знать каждый онколог. Доклад Н.А. Евстратовой. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):63–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-63-68>

For citation: Anemia in cancer patients: what every oncologist must know. Report by N.A. Evstratova. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):63–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-63-68>

Доклад с таким названием на VIII Ежегодной конференции с международным участием «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей» (5 декабря 2024 г., Санкт-Петербург) представила Наталья Анатольевна Евстратова, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области». Эксперт рассказала об основных принципах лечения анемического синдрома, индуцированного опухолевым заболеванием и лекарственной противоопухолевой терапией; о важных обновлениях, которые в 2024 г. появились в отечественных клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях».

Почему растет риск анемии?

— Во всем мире онкологические пациенты постоянно сталкиваются с анемией, — заметила эксперт. — На основании моего опыта терапии и опыта моих коллег в Онкологическом центре Калининградской области я полагаю, что большинству из вас приходится в ежедневной практике участвовать в борьбе с этим расстройством. Но почему так важно учитывать риск развития анемического синдрома?

Анемия — фактор, который значительно снижает качество жизни пациентов. Прежде всего речь идет о мучительной слабости и утомляемости, которые не позволяют больному жить активной жизнью. С другой стороны, прогрессирование хронической гипоксии значительно снижает эффективность любой противоопухолевой терапии. В некоторых случаях мы даже вынуждены прекратить лечение из-за риска наступления глубокой анемии.

Угроза анемического синдрома возрастает практически при всех солидных опухолях, если их лечение начинается с использования любых онкологических лекарств — цитостатиков, гормонов, ингибиторов контрольных точек иммунитета, таргетных препаратов.

— Приведу пример одной опухоли, а именно метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, — сообщила Наталья Анатольевна. — В сис-

тематическом обзоре с метаанализом 13 исследований, где участвовали больные этим раком, получавшие разные виды медикаментозной терапии, выявлена статистически значимая корреляция наступления анемии со снижением общей и безрецидивной выживаемости (степень риска 55 и 47 % соответственно) (Dal D. et al., 2018).

В обзоре установлено, что анемия коррелирует с худшим прогнозом у онкологических пациентов и является независимым фактором риска ухудшения состояния больного. Продemonстрировано, что данная закономерность характерна для представителей как европейской, так и азиатской расы. Отсюда Dal D. et al. предположили, что развитие анемии в указанном формате наступает независимо от расовой принадлежности пациента. К сожалению, надежных предикторов развития такого осложнения фармакотерапии пока нет.

Авторы системного анализа 60 исследований рассматривали, при опухолях каких локализаций анемия, обусловленная лекарственным лечением, в наибольшей степени снижает выживаемость (Caro M. et al., 2001). Наибольшая медиана увеличения риска смерти зарегистрирована для опухолей головы и шеи (75 %), далее следовали лимфома (67 %), рак предстательной железы (47 %) и рак легкого (19 %).

Чем выше дозировки химиотерапии (ХТ) (Splink A. et al., 2009) и чем больше ее длительность (Couffer B. et al.,

2004), тем больше вероятность развития анемического синдрома. Во французском ретроспективном исследовании анализировалась распространенность анемии (уровень гемоглобина <120 г/л) разной степени тяжести у 1604 пациентов с колоректальным раком, раком молочной железы, яичников, болезнью Ходжкина и неходжкинской лимфомой (Couffer B. et al., 2004). Пациенты получали ХТ неплатиновыми препаратами в течение более 3 мес. Риск развития анемии возрастал в 2 раза: с 26 % во 2-й месяц исследования до 50 % через год после начала эксперимента.

Докладчик заметила, что накоплен большой опыт применения эритропоэстимулирующих лекарств в монорежиме или комбинации с препаратами железа для онкологических больных с симптомной анемией или уровнем гемоглобина <100 г/л. Если лечение проводится грамотно, достигаются 3 его главные цели:

- 1) улучшение качества жизни больного;
- 2) профилактика развития глубокой анемии;
- 3) продолжение лечения в назначенных дозировках препаратов в течение всего рекомендованного курса.

Единственное доступное патогенетически обоснованное лечение

В недавнем обзоре Bozzini C. et al. (2024) высказано мнение, что наиболее частый драйвер наступления анемии у онкологических пациентов — индукция ХТ. Сегодня хорошо изучен полипатогенетический механизм анемического синдрома.

В результате нефротоксического влияния на паренхиму почек, например препаратов платины или ингибиторов PARP, снижается выработка почечного гормона эритропоэтина (ЭПО), важнейшего фактора созревания эритроцитов в костном мозге.

Одновременно цитостатики оказывают прямое миелосупрессивное воздействие на костный мозг, причем с преимущественным подавлением красного кроветворного ростка. Но и сама опухоль, и ее микроокружение вырабатывают множество воспалительных цитокинов (в основном интерлейкины 1 и 6). В свою очередь, данные медиаторы воспаления резко усиливают синтез гепсидина, ключевого белка эритропоэза. Это ведет к супрессии синтеза гемоглобина в ретикуло-эндотелиальной сети.

Гепсидин — печеночный белок, который кодируется у человека геном *HAMP*. Гепсидин является ключевым регулятором поступления железа в кровоток у млекопитающих. При состояниях с аномально высоким уровнем гепсидина, таких как воспаление, уровень сывороточного железа падает из-за захвата железа в макрофагах и клетках печени и снижения всасывания железа в кишечнике. Это приводит к анемии из-за недостаточного количества сывороточного железа в крови, доступного для выработки красных кровяных телец.

Bozzini C. et al. подчеркнули, что применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) — единственное доступное патогенетически обоснованное лечение анемии, обусловленной антиканцерогенной терапией.

Только ли цитостатики вызывают анемию?

— Чаще всего анемию вызывают цитостатики, — продолжила докладчик. — Но, может быть, в вашей практике пальма первенства принадлежала другим противоопухолевым препаратам? Давайте проголосуем.

Лектор поставила на голосование вопрос: «Какие группы противоопухолевых препаратов влияют на уровень гемоглобина, кроме цитостатиков?» Предложены варианты ответов: ХТ, гормонотерапия, таргетная терапия. Все присутствующие в зале (100 %) выбрали ХТ.

Комментируя итог голосования, Н.А. Евстратова заметила, что, хотя анемический синдром действительно чаще всего развивается на фоне ХТ, нельзя забывать о том, что онкологические средства других классов тоже оказывают такой негативный эффект за счет нефротоксического действия и, как следствие, подавления выработки эндогенного ЭПО.

Gireach J.A. et al. (2020) в обзоре подтвердили, что на уровень гемоглобина влияет не только традиционная миелосупрессивная ХТ, но и все шире применяемые более новые антинеопластические агенты. Причем описаны разные патогенетические механизмы, а также средства лечения рака, которые эти механизмы запускают:

- снижение продукции эритроцитов (замедление созревания), кроме миелосупрессивной ХТ, вызывают лучевая терапия и ингибиторы тирозинкиназ;
- к повышению разрушения эритроцитов приводят антибиотики, например бета-лактамы; среди препаратов ХТ — гемцитабин; ингибиторы контрольных точек, в частности ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, а также иммуноглобулины класса G для внутривенного введения;
- потерю эритроцитов вызывают антикоагулянты, антитромбоцитарные агенты, нестероидные противовоспалительные препараты.

На основании данных обзора Gireach J.A. et al. (2020) докладчик обратила внимание на то, что показаниями для применения рЭПО в борьбе с анемическим синдромом могут быть не только осложнения противоопухолевой терапии, но и непосредственные негативные влияния на эритропоэз со стороны антибиотиков, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, нередко включаемых в комбинированную терапию рака.

Рекомбинантные эритропоэтины или гемотрансфузия — что выбрать?

Созревание эритроцита продолжается около недели и включает 7 стадий: плюрипотентная стволовая

клетка как исходный предшественник, бурстообразующая единица, эритроцитарная колониестимулирующая единица, проэритробласт, эритробласт, ретикулоцит, зрелый эритроцит. ЭПО требуется на разных стадиях созревания и дифференцировки эритроцитов. Соответственно, рецепторы к ЭПО выявлены на всех указанных клетках.

Без достаточной концентрации эндогенного ЭПО нормальный эритроцит не созреет и не включится в процесс циркуляции крови. Препараты группы рЭПО восполняют недостаток эндогенного ЭПО на фоне лекарственного противоопухолевого лечения. Это достигается в результате воздействия рЭПО на все указанные клетки, что и приводит к купированию анемического синдрома (Elliot S.W. et al., 2014; Jenkmann W. et al., 2013).

Докладчик обратила внимание, что рЭПО статистически значимо снижают потребность в гемотрансфузии, выступая в роли патогенетического лечения анемии. Эта сложная и дорогостоящая процедура часто приводит к побочным эффектам, вплоть до гибели онкологического больного. Выполнять ее может только трансфузиолог и обязательно в стационарных условиях.

Данные метаанализа 9 рандомизированных клинических исследований терапии анемии у 4713 пациенток с раком молочной железы, получающих ХТ (Aareo M. et al., 2015), показали, что частота потребности в гемотрансфузии в группе рЭПО снизилась на 14 %, а в группе контроля — в среднем на 28 % (различия статистически значимы). В 7 из этих работ применялся ЭПО α , в 1 — ЭПО β , в 1 — дарбэпоэтин. Примечательно, что только в 2 исследованиях, где использовался ЭПО α , в опытной группе не осталось ни одной женщины, которой бы потребовалось переливание крови.

В целом рЭПО статистически значимо снижают риск гемотрансфузии на 35 % (Tonia T. et al., 2012).

По результатам крупного систематического обзора с метаанализом, включившего 91 рандомизированное исследование с участием 20 102 онкологических пациентов, получающих ХТ, оказалось, что гемотрансфузии потребовались 39 % пациентов, которые по разным причинам не получали рЭПО для лечения анемического синдрома.

— Казалось бы, — заметила эксперт, — эти 39 % пациентов получили пользу в результате гемотрансфузий, хотя и меньшую по сравнению с рЭПО. Однако данные литературы говорят, что переливания крови онкологическим больным связаны с уменьшением показателя выживаемости. К такому выводу пришли Cho H. et al. (2021) на основании проведенного систематического обзора и метаанализа 23 когортных исследований, где участвовали 12 175 пациентов с раком легкого. По итогам обзора зарубежные коллеги рекомендуют ограничить стратегии по гемотрансфузиям в поддерживающей терапии онкологических больных.

— Но отсюда вовсе не следует, — пояснила Н.А. Евстратова, — что от гемотрансфузий надо полностью отказаться. Я еще вернусь к этому вопросу, когда мы будем обсуждать очень важный документ — обновленные в 2024 г. клинические рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях», одобренные Минздравом России (https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/2153-anemiya-pri-zno_final.pdf).

Нормоцитарная и нормохромная анемия

В следующей части выступления докладчик остановилась на тех морфологических характеристиках, которые наиболее присущи анемическому синдрому у онкологических пациентов.

По данным калифорнийского ретроспективного когортного исследования, выполненного для оценки патогенетических особенностей анемии, ассоциированной с ХТ, у 4426 пациентов с 5 наиболее распространенными видами рака чаще всего развивались нормоцитарные (75–89 %) и нормохромные (41–51 %) анемии (Xu H. et al., 2013). В данной работе чаще всего анемия регистрировалась при опухолях верхних отделов кишечной трубки (98,4 %), далее следовали колоректальный рак (91,7 %), рак легкого и яичников (по 93,1 %) и рак молочной железы (86,3 %). При всех этих типах рака анемия возникала в среднем у 89,5 % пациентов.

— В российских клинических рекомендациях по анемии 2024 г., — отметила Наталья Анатольевна, — также признается, что на основании морфологических характеристик эритроцитов анемия у онкологических пациентов, как правило, нормоцитарная и нормохромная. Как правило, но не всегда. Но как уточнить тип анемии у вашего пациента? Это существенный вопрос, ведь алгоритмы лечения разных анемий отличаются.

Для нормоцитарной и нормохромной анемии в норме остаются:

- средний объем эритроцитов (80–100 фл);
 - среднее содержание гемоглобина в эритроците (34–37 пг);
 - насыщение эритроцита гемоглобином (300–380 г/л).
- Данный показатель характеризует не количество гемоглобина в клетке, а плотность ее заполнения. Он рассчитывается как отношение общего гемоглобина к гематокриту — объему, который занимают эритроциты в кровяном русле.

Все эти показатели ниже нормы при микроцитарных и гипохромных анемиях, к которым относятся железодофицитная анемия, талассемия, наследственная сидеробластная анемия, анемия при свинцовой интоксикации.

Данные показатели увеличены при макроцитарных гиперхромных анемиях. Эти нарушения характерны для B_{12} -дефицитной, фолиево-дефицитной анемии, состояний после спленэктомии, гемолитико-уремического синдрома, а также для анемии на фоне противоопухолевой терапии препаратами группы антифолатов

(метотрексат и пеметрексед). В инструкции по этим препаратам указано, что применять их надо вместе с витамином В₁₂ и фолиевой кислотой.

Анемии при различной регенерации костного мозга

Назначение рЭПО при анемии пациентам, получающим лекарственное лечение, обосновано с учетом механизмов патогенеза этого расстройства также потому, что оно имеет гипорегенераторный характер (Benz J. et al., 2017).

— Гипорегенераторные анемии, — заметила Н.А. Евстратова, — развиваются по причине упомянутого мной механизма — угнетения эритропоэза вследствие миелосупрессивного эффекта антинеопластической терапии и нарушения продукции ЭПО в почках как результата нефротоксического действия цитостатиков. Как в уже знакомой вам ситуации с нормохромной и нормоцитарной анемией, снова важно разобраться, является ли анемический синдром у пациента гипо-, нормо- или гиперрегенераторным, поскольку есть различия в лечении этих нарушений.

Норморегенераторная анемия не характерна для анемического синдрома на фоне фармакотерапии рака. Норморегуляторный тип свойствен анемии при хронических заболеваниях, умеренным по тяжести железодефицитным анемиям, анемиям при хронической болезни почек, а также при опухолях крови. При норморегенераторных анемиях показатель Ret относительный (оценивает способность костного мозга к воспроизводству эритроцитов) и составляет 0,5–2,0 %, а абсолютный Ret (общее число ретикулоцитов в абсолютном выражении) — 20–100 × 10⁹/л.

При гипорегенераторных анемиях (как раз к ним относится анемический синдром у онкологических больных) оба показателя Ret ниже нормы, а при гиперрегенераторных — выше. Гипорегенераторный характер имеют апластическая анемия (тяжелое гематологическое заболевание, при котором организм не в состоянии вырабатывать клетки крови), парциальная красноклеточная аплазия, тяжелые железодефицитные анемии. Гиперрегенераторными являются постгеморрагическая анемия (острая кровопотеря), гемолитические наследственные и приобретенные анемии.

Анемии, индуцированные лекарственной терапией рака, как правило, носят нормоцитарный и нормохромный, а также гипорегенераторный характер.

Лечение анемии

В клинических рекомендациях 2024 г. представлен алгоритм лечения пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях (рис. 1). При этом необходимо использовать:

- трансфузии препаратов крови;
- эритропоэзстимулирующие препараты;

- коррекции дефицита железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

— Прежде всего мы должны определиться, — рассказала эксперт, — какой дефицит железа у пациента — абсолютный или функциональный. Для этого необходим анализ крови на уровень ферритина. Если содержание ферритина ≥100 мкг/л, значит, речь идет о функциональном дефиците. Тогда применять препараты железа не нужно. Если уровень ферритина <100 мкг/л, имеет место абсолютный дефицит железа. В этом случае необходимо назначить внутривенные препараты железа, прежде чем применять рЭПО. Использование этих препаратов до коррекции железодефицитного состояния недопустимо. После подобной коррекции мониторинг состояния железа выполняется каждые 7–10 дней.

Если дефицита железа нет, то при уровне гемоглобина <100 г/л, скорее всего, пациент страдает анемией, индуцированной фармакотерапией рака. В этом случае требуется применение рЭПО, препаратов патогенетической терапии, позволяющих повысить уровень гемоглобина и снизить потребность в гемотрансфузиях.

Но если имеется тяжелая анемия с уровнем гемоглобина <70 г/л, ее причинами могут быть дефицит витамина В₁₂ или фолатов, болезни почек либо другие причины. Тогда требуется трансфузия эритроцитарной массы. Но вслед за ней, после вывода уровня гемоглобина из опасного диапазона, все равно следует применить рЭПО.

Когда нужны заместительные гемотрансфузии

Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с концентрацией гемоглобина <70 г/л и/или клиническими проявлениями анемической гипоксии, в том числе при более высоком содержании гемоглобина, требуются гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови.

В соответствии со специальным приказом Минздрава России от 03.06.2013 № 348Н гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина <70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении уровня гематокрита до <25 % от референсного значения.

При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию. Гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, которые обусловлены гипоксией вследствие снижения уровня гемоглобина и не поддаются патогенетической терапии.

Таким образом, концентрация гемоглобина изолированно не может служить абсолютным критерием необходимости гемотрансфузий. Решение всегда должно быть результатом клинического суждения лечащего врача и основываться в первую очередь на объективных признаках гипоксии с учетом таких сопутствующих факторов риска, как, например, кровотечения, интер-

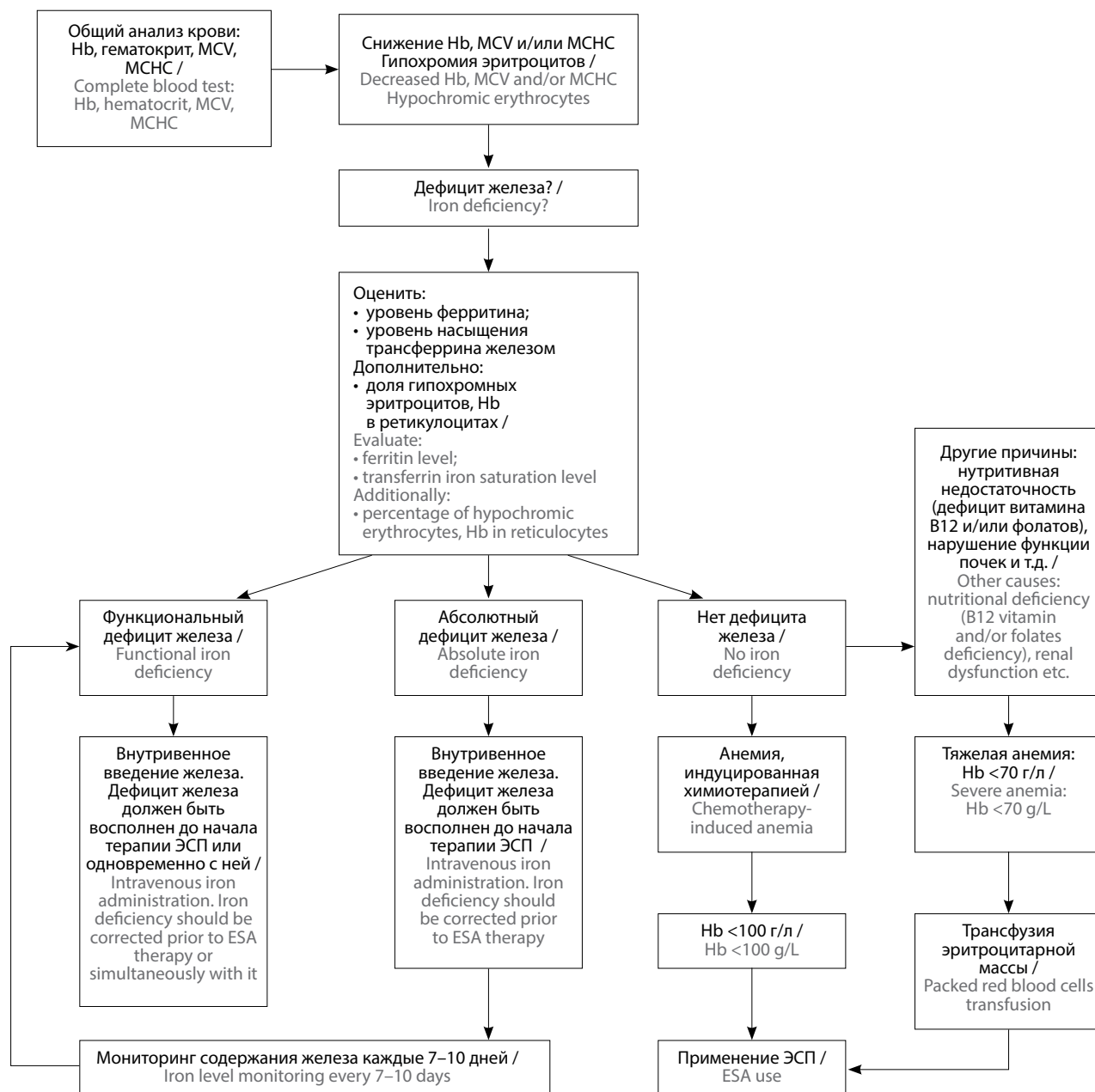


Рис. 1. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Hb — гемоглобин; MCV — средний объем эритроцита; MCHC — насыщение эритроцита гемоглобином; ЭСП — эритропоэзстимулирующие препараты

Fig. 1. Recommended algorithm of anemia treatment in patients with malignant tumors. Hb — hemoglobin; MCV — mean corpuscular volume; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; ESA — erythropoiesis-stimulating agents

куррентные инфекции, тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая, легочная патология.

Изменение дозировок

— В последних клинических рекомендациях, — уточнила докладчик, — представлены обновленные рекомендуемые дозы рЭПО и принципы их коррекции у взрослых онкологических пациентов, получающих

лекарственное лечение. Упомянуты рЭПО α , β и θ . Остановимся подробнее на первой группе препаратов, тем более что ЭПО β и θ отсутствуют в рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети США — авторитетной организации по лечению онкологических больных.

В отечественных рекомендациях представлен наибольший выбор доз рЭПО α , вводимого подкожно,

для эффективной и безопасной терапии. Начальные дозы составляют:

- 150 МЕ/кг 3 раза в неделю,
- 12 000 МЕ 3 раза в неделю,
- 40 000 МЕ 1 раз в неделю.

Эти дозы показаны для взрослых пациентов, получающих ХТ, с солидными (немиелоидными) опухолями, злокачественной лимфомой или множественной миеломой. Если через 4 нед лечения уровень гемоглобина повысился более чем на 10 г/л, а ретикулоцитов — более чем на 40 000 мкл, значит, лечение идет успешно и его надо продолжить в той же дозе.

Анализы на уровень гемоглобина и эритроцитов должны проводиться через 4 нед в связи с тем, что в норме существует задержка в 2–3 нед между введением рЭПО и появлением стимулированных эритроцитов.

Однако, если через 4 нед терапии уровень гемоглобина вырос менее чем на 10 г/л, а ретикулоцитов — менее чем на 40 000 мкл, нужно увеличить дозу рЭПО до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю или до 60 000 МЕ 1 раз в неделю. После этого следует снова продолжить лечение в течение 4 нед, потом повторить анализ. Если будут зарегистрированы показатели ниже указанных, необходимо прекратить применение рЭПО, а если выше — продолжить терапию в той же дозе. В случаях применения рЭПО, например Эральфона® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), терапия должна продолжаться в течение месяца после окончания ХТ.

Следует поддерживать уровень гемоглобина 100–120 г/л. Превышений показателя 120 г/л надо избегать. Также не следует допускать повышения уровня гемоглобина более чем на 10 г/л за 2 нед или на 20 г/л за месяц.

Материал подготовил А.Л. Рылов.