



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по использованию эритропоэтинов у больных злокачественными опухолями

*D. Scrijvers¹ H. De Samblanx¹ & F. Roila²
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group**

¹Department of Medical Oncology, Ziekenhuis Antwerpen Middelheim, Antwerp, Belgium;

²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Ital

Определение анемии

- Анемия при злокачественных опухолях определяется как снижение уровня гемоглобина (Hb) ниже нижней границы нормы, связанное как с заболеванием, так и с его лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение Hb в диапазоне от 10 до 11,9 г/дл, анемия средней степени — Hb от 8,0 до 9,9 г/дл, тяжелая анемия — Hb ниже 8,0 г/дл.

Распространенность и причины развития

- Причинами анемии у онкологических больных могут быть сопутствующие заболевания (например, гемоглобинопатии, талассемия, сниженное питание), основное заболевание (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний) или противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией костномозговая и почечная токсичности, индуцированный препаратами гемолиз).

Анемия у больных негематологическими новообразованиями

- Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% онкологических больных. Слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень — в 9% и тяжелая анемия — в 1% случаев. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54% (слабая степень — 39%, средняя — 14% и тяжелая 1%). Анемия чаще встречается при раке легкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и повышается с увеличением числа циклов химиотерапии.

Анемия у больных гематологическими новообразованиями

- Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (частота 60-80%), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфоме (71,6% на момент диагностики), а также при талассемии и серповидно-клеточной анемии. Она также может быть следствием химиотерапии по поводу гематологического процесса, возникнуть после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Оценка анемии у больных злокачественными новообразованиями

Стадирование анемии

- Анемия, связанная с лечением, градируется в соответствии с Критериями Токсичности Национального Института Рака (CTCAE v3) (степень 0: Hb в пределах нормальных значений, степень 1: от нижней границы нормы до 10,0 г/дл, степень 2: от 8,0 до <10,0 г/дл, степень 3: от 6,5 до <8,0 г/дл, степень 4: <6,5 г/дл).

Оценка анемии

- У больных с анемией необходимо обратить внимание на анамнез с акцентом на длительность применения препарата, посмотреть мазок крови, посчитать число ретикулоцитов и при необходимости выполнить обследование костного мозга, оценить железо, сатурацию трансферрина, ферритин, С-реактивный белок, фолат и витамин В12, оценить возможность скрытого кровотечения и почечную недостаточность [D].
- У больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, неходжкинской лимфомой и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует учесть результаты реакции Кумбса.
- Уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ у больных миелодисплазией [D].
- При возможности необходимо провести коррекцию всех случаев анемии до назначения эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) [A].
- Анемия имеет отрицательное влияние на качество жизни [I] и является важным фактором в развитии слабости у онкологических больных.
- Она также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей [I].

Показания к применению ЭСА

Анемия при негематологических новообразованиях

- Показанием к ЭСА является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения уровня Hb.
- У больных с концентрацией Hb 10-12 г/дл, получающих химиотерапию, применение ЭСА целесообразно при наличии симптомов или для предотвращения дальнейшего снижения Hb [I,A]. Однако это недокументированное использование препаратов.
- У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСА нецелесообразно, поскольку не исключен повышенный риск смерти при назначении ЭСА до уровня Hb 12 г/дл [I,A].
- В случае возможности излечения больного ЭСА должны назначаться с осторожностью [D].
- Рекомендации по лечению представлены в таблице №1.
- Если уровень Hb после 4 недель лечения повысился как минимум на 1 г/дл, доза может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.
- Если уровень Hb повысился меньше чем на 1 г/дл, доза ЭСА должна быть увеличена (таблица №1). Если после дополнительных 4 недель терапии уровень Hb повысился больше чем на 1 г/дл, доза может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.
- В случае ответа применение ЭСА должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии.
- Если повышение гемоглобина <1 г/дл после 8-9 недель лечения, ответ на ЭСА маловероятен и лечение следует прекратить.
- Если Hb растет >2 г/дл за 4 недели или Hb превышает 12 г/дл, доза должна быть редуцирована на 25-50%.
- Если Hb превышает 13 г/дл, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 12 г/дл и далее возобновить с редуцией дозы на 25%.

- Лечение ЭСА у больных с анемией, вызванной химиотерапией, повышает уровень Hb с общей взвешенной средней разницей 1,63 г/дл [95% доверительный интервал (ДИ): 1,46-1,80 г/дл] по сравнению с контрольной группой [I]. ЭСА также снижают относительный риск потребности в гемотрансфузиях на 36% [относительный риск (ОР) 0,64, 95% ДИ 0,60-0,68]. У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую химиотерапию, применение ЭСА более эффективно, чем при других типах опухолей и другой химиотерапии [I].
- В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСА [III]. Однако остается неясным, как извлечь реальную пользу из этих результатов.
- Продолжение применения ЭСА свыше 6-8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 1-2 г/дл или снижения потребности в гемотрансфузиях не несет пользы [I,A].
- Концентрация Hb не должна превышать 12 г/дл [II, B].

Таблица 1. Рекомендации по лечению в соответствии с документацией [Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА)]

	Эпоэтин α	Эпоэтин β	Дарбэпоэтин
Начальное лечение	150 МЕ/кг п/к x 3 р/неделю 450 МЕ/кг п/к 1 р/неделю	30000 МЕ п/к 1 р/неделю	2,25 мкг/кг п/к x 1 р/неделю 500 мкг (6,75 мкг/кг) п/к 1 р/3 недели
Повышение дозы	300 МЕ/кг п/к x 3 р/неделю	60000 МЕ п/к 1 р/неделю	Не рекомендуется
Снижение дозы	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели: 25-50%	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели: 25-50%	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели: 25-50%
Отмена лечения	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл

Анемия при гематологических новообразованиях

- *Миелодиспластические синдромы.* У больных с миелодиспластическими синдромами низкого риска, основанного на проценте бластов в костном мозге, числе цитопений и цитогенетическом анализе, ЭСА [\pm гранулоцит-колониестимулирующий фактор (G-CSF)] могут использоваться для коррекции анемии (недокументированное использование). В рандомизированных исследованиях ЭСА индуцировали лучший ответ по уровню Hb (36,8-42%) по сравнению с контролем (0-10,8%) [III]. У больных с более высоким исходным уровнем ЭПО (≥ 500 Е/л) имели меньший ответ по Hb (27,3%) по сравнению с больными с более низким исходным уровнем ЭПО (39,4%).
- Лечение ЭСА должно начинаться с 450 МЕ/кг/неделю, по крайней мере, в течение 8-10 недель [B]. Предикторами ответа на ЭСА являются нормальный кариотип, уровень эндогенного ЭПО менее 100-200 мЕ/мл и подтип рефрактерной анемии.
- *Трансплантация костного мозга.* Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется

почками в повышенном количестве. Похоже, чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается.

- После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция транспланта против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают не только снижение продукции эндогенного ЭПО, но и снижают ответ на ЭПО. Применение ЭСА оказалось эффективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (75-200 МЕ/кг) [B].

Сравнительная характеристика ЭСА

- В отношении эффективности и безопасности разницы между различными ЭСА не существует [I].

Рекомендации по контролю уровня железа и применению препаратов железа

- Необходимы исходное и периодическое измерение уровня железа, С-реактивного белка, насыщения трансферрина и уровень ферритина [D].
- У больных с анемией и дефицитом железа внутривенное введение железа приводит к значительно большему повышению гемоглобина, чем без железа или при назначении железа перорально [II, A].
- Поддержка железом также уменьшает число больных, нуждающихся в гемотрансфузиях [I].

Результаты противоопухолевого лечения

- Влияние ЭСА на противоопухолевый эффект и общую продолжительность жизни у больных с анемией остается неясным. Некоторые рандомизированные исследования продемонстрировали меньшую продолжительность жизни, локорегионарный контроль и выживаемость без прогрессирования, однако дизайн этих исследований был рассчитан на целевой уровень Hb > 12 г/дл и допускал набор больных с исходным Hb > 10 г/дл [II].
- В одном мета-анализе не отмечено влияния на безрецидивную выживаемость, время до прогрессирования среди больных, получавших химиотерапию в комбинации с дарбэпоэтином [I].
- Другие недавно выполненные метаанализы показали, что ЭСА повышали смертность (ОР 1,17, 95% ДИ 1,06-1,3) и уменьшали продолжительность жизни (ОР 1,06, 95% ДИ 1,00-1,12) при их назначении онкологическим больным.
- Во всех трех метаанализах применение ЭСА не повышало смертность среди больных, получавших химиотерапию.

Безопасность и переносимость

- ЭСА не должны использоваться у больных с известной гиперчувствительностью к ним или к их компонентам, а также у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [B]. Их действие на больных с нарушенной функцией печени не известно, поэтому у больных с заболеваниями печени их следует применять с осторожностью [D].
- Относительный риск тромбоэмболических осложнений повышается на 67% при использовании ЭСА по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35-2,06) [I]. Использование ЭСА должно быть тщательно обдумано у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также больных с множественной миеломой, леченых талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и кор-

тикостероидами [D]. Данные о превентивном использовании антикоагулянтов или аспирина отсутствуют.

- У больных с хронической почечной недостаточностью описаны случаи истинной эритроцитарной аплазии при применении ЭСА, вызванной нейтрализующими анти-ЭПО антителами [V]. Случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано [II, B].
- Другими осложнениями ЭСА являются редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу; артралгии; периферические отеки; незначительная и преходящая боль в месте инъекции [I].

Фармакоэкономические аспекты

- Использование ЭСА значительно увеличивает стоимость медицинской помощи [I]. Стоимость одного года улучшенного качества жизни составляет приблизительно 208000 евро при, вероятно, отсутствии положительного влияния на продолжительность жизни [II].

ЛИТЕРАТУРА

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. *Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968; 405: 1–40.*
2. Groopman JE, Itri LM. *Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616–1634.*
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrasso A et al. *Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000; 26: 303–311.*
4. Wilson J, Yao GL, Raftery J et al. *A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007; 11: 1–202.*
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee et al. *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40: 2293–2306.*
6. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. *Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer 2008; 112: 1089–1095.*
7. Birgegard G, Gascó n P, Ludwig H. *Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol 2006; 77: 378–386.*
8. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html (last accessed 8 May 2009).
9. Harper P, Littlewood T. *Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and longterm outcome. Oncology 2005; 69 (Suppl 2): 2–7.*
10. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP et al. *Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 2007; 12 (Suppl 1): 22–34.*
11. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. *Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer 2001; 91: 2214–2221.*
12. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
13. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. *Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; issue 3: CD003407.*
14. Glaspy JA. *Erythropoietin in cancer patients. Annu Rev Med 2009; 60: 181–192.*
15. Casadevall N, Durieux P, Dubois S et al. *Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004; 104: 321–327.*
16. *Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1998; 103: 1070–1074.*
17. Ross SD, Allen IE, Probst CA et al. *Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and metaanalysis. Oncologist 2007; 12: 1264–1273.*
18. Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. *Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1301–1307.*
19. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. *Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2008; 26: 1611–1618.*
20. Smith RE, Aapro M, Ludwig H et al. *Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized,*

- double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1040–1050.
21. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A et al. Pooled analysis of individual patientlevel data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2838–2847.
 22. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–1542. Erratum in *Lancet* 2009; 374: 28.
 23. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T et al. Benefits and harms of erythropoiesisstimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E62–E71.
 24. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403–1408.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: И.А. Покатаев