

# АНЕМИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

*В.В. Бредер, В.А. Горбунова, Н.С. Бесова*

*Российский онкологический научный центр*

*им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 2003.*

Анемия – хорошо известное осложнение злокачественного заболевания и его лечения. Частота анемии у больных с онкопатологией колеблется в зависимости от типа опухоли и характера лечения. Важно помнить, что анемия может быть одним из первых признаков заболевания; однако не всегда есть четкая взаимосвязь степени выраженности анемии и тяжести патологического процесса, определившего ее появление. Более половины пациентов с солидными злокачественными опухолями – раком легких, мочеполовой сферы, органов женской репродуктивной системы – в течение болезни нуждаются в гемотрансфузии, тогда как легкая и умеренная анемия встречается у них еще чаще [1]. Почти у 50% больных множественной миеломой уже на момент выявления болезни уровень гемоглобина ниже 10.5 г/дл, а у большинства остальных пациентов анемия возникнет вскоре после начала химиотерапии [2]. У 40% больных лимфомами анемия ( $Hb < 12$  г/дл) выявляется к моменту постановки диагноза, а к 3-4-му курсу химиотерапии этот показатель возрастает до 70% [3].

Показано, что уровень гемоглобина перед началом химиотерапии влияет на эффективность первоначальной химиотерапии. Это убедительно продемонстрировано при распространенном раке молочной железы: больные с анемией перед началом терапии имели объективный эффект в 56.6% случаев (17 из 30 больных) по сравнению с 78.6% эффективности (92 из 117 больных), в случае отсутствия анемии ( $p < 0,02$ ). Авторы предполагают влияние уровня гемоглобина на опухоль-индуцированный неоангиогенез [4].

Австрийские исследователи считают, что появление анемии после адъювантной химиотерапии повышает относительный риск развития

локального рецидива в 2.95 раза (доверительный интервал – ДИ – 95%, 1.41-6.23) по сравнению с пациентами без анемии [5].

Стремление улучшить качество жизни пациентов и поиск возможных резервов повышения эффективности лечения определили необходимость исследований по изучению анемии в онкологической практике – частоты возникновения, взаимосвязи с проводимым лечением, потребности в гемотрансфузиях и т.д. Ретроспективное исследование J. Skillings и соавт. (1999) [6] определило ряд закономерностей взаимосвязи анемии и химиотерапии:

- химиотерапия приводит к снижению уровня гемоглобина крови при всех видах злокачественных опухолей. Использование в лечении платиносодержащих режимов – достоверный прогностический фактор развития анемии;
- больным с исходно низким уровнем Hb чаще требуются гемотрансфузии при последующем лечении. Пациенты, нуждающиеся в гемотрансфузиях для лечения анемии, составили 12-18% (1999 г. и 1993 г. соответственно).

Эти выводы нашли подтверждение в двух других крупных исследованиях, проведенных в Великобритании [7] и Франции [3]. При изучении результатов лечения 1064 пациентов, получавших химиотерапию без производных платины, французские исследователи показали, что 14.5% пациентам проводились гемотрансфузии. Исходно низкий уровень гемоглобина (<10.5 г/дл) оказался фактором прогноза необходимости в гемотрансфузиях.

В британском исследовании анализировали результаты химиотерапии с производными платины у 2719 больных: у 60% больных выявлен субоптимальный уровень гемоглобина (Hb<12 г/дл) в процессе лечения, 30% пациентов потребовалась гемотрансфузия в процессе химиотерапии. Другой ретроспективный анализ лечения 1077 больных неходжкинскими лимфомами показал, что анемия является негативным прогностическим фактором ( $p<0,0001$ ) выживаемости [8].

## **Анемия при злокачественном процессе**

В медицинской литературе не нашел применения термин «раковая анемия». Чаще всего анемию рассматривают как один из симптомов заболевания или как осложнение лечения без выделения в самостоятельную нозологическую единицу.

Подобная механистическая интерпретация снижения концентрации гемоглобина крови ведет к недопониманию глубоких дальнейших последствий для физического, социального и психологического состояния онкологического больного. Насколько специфична анемия при онкологическом заболевании, каковы ее последствия и степень влияния на эффективность проводимого лечения? Это лишь часть вопросов, на которые важно иметь ответы.

Анемия – синдром, патологическое состояние организма, развившееся в результате заболевания и нередко углубляющееся в процессе лечения. При этом регистрируется снижение уровня Hb крови ниже физиологической нормы (<12 г/дл). При злокачественном процессе, так же как и при ревматоидном артрите и ряде хронических инфекционных заболеваний, помимо анемии, вызванной такими причинами, как кровотечение, гемолиз, поражение костного мозга, гиперспленизм, дефицит кофакторов гемопоеза, развивается анемия хронического заболевания [9]. Этот синдром возникает в результате активации иммунной системы опухолевым процессом, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли, интерферона  $\gamma$  и интерлейкина-1 в крови и тканях. Цитокины, вероятно, нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина – ключевого гормона для эритропоэза [10]. Медиаторы воспаления повинны и в укорочении времени жизни эритроцита с 120 дней (здоровый организм) до 90-60 дней как при ревматоидном артрите, так и при анемии, сопровождающей злокачественный процесс [11].

Противоопухолевое лечение также влияет на количество эритроцитов в крови. Основными патогенетическими факторами, снижающими уровень

гемоглобина, являются миелосупрессия и блокирование выработки эритропоэтина, продуцируемого интерстициальными клетками коркового слоя почек. Именно этот вариант развития анемии реализуется при химиотерапии с производными платины, для которых свойственна нефротоксичность [1,12-15].

Таким образом, анемия злокачественного процесса может быть определена как сложный симптомокомплекс, синдром, патологическое состояние, развивающееся при злокачественном процессе вследствие болезни и лекарственного лечения. Снижение уровня гемоглобина ниже физиологической нормы влияет на качество жизни пациента, прогноз жизни и течения заболевания и, вероятно, на эффективность специфического лечения.

### **Классификация и симптоматология анемии злокачественного процесса**

Анемия проявляется целым рядом клинических симптомов, обусловленных развитием тканевой гипоксии в органах и тканях с последующим нарушением их функций. Степень выраженности этих симптомов зависит от ряда факторов, таких как глубина анемии, скорость уменьшения концентрации Hb, компенсаторных механизмов, сопутствующей патологии и особенно физиологического статуса пациента. Классификация Национального института рака США по степени выраженности выделяет легкую, умеренную, выраженную и тяжелую анемию (совпадающую в цифровом выражении с градацией Европейской организации исследований и лечения раковых заболеваний) (табл.1).

Уровень Hb зачастую определяет наличие симптомов и их выраженность. Молодые люди в хорошем общем состоянии переносят анемию значительно легче, чем пожилые пациенты с «букетом» сопутствующих заболеваний. Медленно развивающаяся анемия у молодого человека долго остается незамеченной – до значительного уменьшения концентрации гемоглобина или эпизода физической перегрузки. Но для прикованного к кровати пожилого больного даже незначительное снижение уровня Hb может иметь тяжелые последствия: усиление частоты и выраженности приступов стенокардии,

обмороки, нарушение сознания и т.д. Целый ряд симптомов анемии скрывается за основными жалобами, предъявляемыми больными в процессе лечения: депрессия и нарушение сна, тахикардия, снижение либидо и головокружение при резком вставании, снижение способности к умственному труду, расстройства памяти и настроения. Эти признаки анемии выявляются при внимательном и целенаправленном опросе пациента.

**Таблица 1.** Классификация анемии по степени выраженности

Система NCI	0 – нет	1 – легкая	2 – умеренная	3 – выраженная	4 – тяжелая
WHO	>11 г/дл	<11–9,5	<9,5–8,0	<8,0–6,5	<6,5
EORTC	>12	<12–10	<10–8,0	<8,0–6,5	<6,5

Примечание. NCI – Национальный институт рака США; EORTC – Европейская организация исследований и лечения рака; WHO – Всемирная организация здравоохранения.

**Таблица 2.** Частота утомляемости (%) у онкологических больных в зависимости от вида лечения

Утомляемость и рак (без лечения)	78
Утомляемость и химиотерапия	60–90
Утомляемость и лучевое лечение	75–100

**Таблица 3.** Взаимосвязь между анемией и утомляемостью [27] (Hb>12 г/дл versus Hb<12 г/дл)

Параметры качества жизни	р
Выше показатели качества жизни	0,003
Меньше утомляемость	0,01
Менее выражены другие симптомы анемии	0,02
Лучше физическое благополучие	0,003
Лучше функциональное благополучие	0,001

Существует несколько механизмов, компенсирующих недостаток кислородной емкости крови. Например, выработка в эритроцитах дополнительного количества 2,3-дифосфоглицерата приводит к уменьшению сродства кислорода к Hb и увеличивает степень диссоциации кислорода из

эритроцитов в ткани [16,17]. Этот механизм может компенсировать до половины дефицита кислорода [18]. Следующим этапом защиты организма является увеличение сердечного выброса, частоты дыхания, стимуляция выработки эндогенного эритропоэтина [18,19,20].

Среди клинических проявлений анемии следует более подробно остановиться на утомляемости. Утомляемость (fatigue) – состояние слабости, следующее после эпизода физического/умственного напряжения и характеризующееся уменьшением работоспособности и снижением эффективности ответа на физическую или умственную нагрузку [21]. Этот симптом встречается у 75% онкологических больных [22-24]. Более того, в условиях доступности полноценного обезболивания утомляемость описывается самими больными как самый частый симптом рака [25,26]. Исследование N.Vogelzang и соавт. у группы из 419 пациенток с различными онкологическими заболеваниями, выбранных случайно из 100 000 домохозяек при телефонном опросе, показало, что 78% больных испытывали утомляемость в процессе болезни и лечения. Более того, 61% пациенток отмечали, что утомляемость была основным симптомом, ухудшающим повседневную жизнь [26].

Несколько исследований выявили взаимосвязь между частотой утомляемости и противоопухолевым лечением (табл. 2) [25].

На клиническом уровне связь между анемией и утомляемостью считается обоснованной. Эта зависимость нашла подтверждение в исследованиях качества жизни при анемии с использованием опросников (FACT-An, FACT-G, FACT-F) – специфических и чувствительных инструментов оценки этого интегративного параметра благополучия личности. В результате было доказано прямое влияние уровня гемоглобина на утомляемость и остальные параметры качества жизни [27]. В таблице 3 показано достоверное влияние уровня Hb при его концентрации в периферической крови выше и ниже 12 г/дл на ряд клинических параметров. Оказалось, что нижняя граница физиологической нормы концентрации Hb является реальной границей между клинической нормой и патологией.

Эти данные были подтверждены клиническим исследованием эффективности лечения анемии эпоэтином альфа 2289 пациентов, получавших химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний [28]. Установлено, что эффективная коррекция анемии при использовании рекомбинантного эритропоэтина достоверно улучшала качество жизни больных ( $p < 0.001$ ).

### **Влияние анемии на эффективность противоопухолевого лечения и выживаемость**

Возросший интерес к проблеме анемии злокачественного процесса объясняется поисками путей повышения эффективности противоопухолевого лечения. Прогностическая значимость исходной анемии для выживаемости при ряде онкологических заболеваний послужила отправной точкой исследований. Например, при немелкоклеточном раке легкого исходный уровень Hb ( $< 11$  г/дл и  $< 12,7$  г/дл) оказался достоверным негативным фактором прогноза выживаемости [28-30].

К возможным механизмам отрицательного влияния низкого уровня Hb на выживаемость можно отнести:

- нарушение оксигенации опухоли, снижающее эффективность химиотерапии и лучевого лечения;
- негативное не прямое влияние на качество жизни пациента;
- уменьшение общего числа проведенных курсов лечения, возможно вследствие двух предыдущих причин [31].

Превышение скорости роста опухоли над способностью микроциркуляторного русла доставлять адекватное количество кислорода к тканям приводит к развитию тканевой гипоксии. Показано, что опухолевая ткань оксигенируется хуже, чем окружающие ткани [32]. В свою очередь коррекция анемии улучшает оксигенацию опухоли [33]. При одинаковых размерах очага и стадии заболевания и независимо от вида противоопухолевой терапии гипоксигенированные опухоли поддаются лечению хуже, чем хорошо оксигенированные [34,35].

### **Влияние анемии на эффективность лучевой терапии**

Frommhold и соавт. провели ретроспективное исследование эффективности лучевой терапии 889 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [36]. При Hb>13.0 г/дл (для мужчин) и Hb>12.0 г/дл (для женщин) 5-летняя выживаемость была 58.2%, тогда как при более низких показателях гемоглобина – 28.4% (p<0.0001). Многофакторный анализ подтвердил, что уровень гемоглобина независимо негативно влиял на выживаемость так же, как и размер опухоли, стадия заболевания и вид лечения.

### **Влияние анемии на эффективность химиотерапии**

Как в лабораторных, так и в клинических исследованиях получены факты, подтверждающие отрицательное влияние тканевой гипоксии на ответ опухолевых клеток в процессе химиотерапии. На модели фибросаркомы было показано, что гипоксичные клетки в 2-6 раз менее чувствительны к воздействию цитостатиков, таких как циклофосфан, кармустин, карбоплатин, мелфалан, чем нормооксигенированные клетки [37]. Последние исследования при раке шейки матки подтверждают концепцию селекции резистентных к апоптозу клеток как следствие гипоксии, что считается одним из механизмов опухолевой прогрессии [38].

### **Современные подходы в лечении анемии злокачественного процесса**

Гемотрансфузия или переливание аллогенной эритроцитной массы – эффективный и доступный метод лечения анемии. Несомненно, что он незаменим при угрожающих жизни состояниях: острой кровопотере, глубокой анемии и т.д. Возможность быстрого восполнения числа циркулирующих эритроцитов и резкое увеличение кислородной емкости крови, а также относительная дешевизна и доступность – неоспоримые достоинства этого метода. Однако анемия злокачественного процесса, как правило, носит хронический характер, а частые гемотрансфузии существенно увеличивают



риск возникновения побочных эффектов, таких как передача вирусных инфекций, аллергические и иммунологические реакции.

Использование эритропоэтинов в лечении анемии злокачественного процесса – безопасный, удобный и эффективный способ коррекции уровня Hb. Это пример патогенетического лечения, восполняющего дефицит эндогенного гематогормона. На рынке лекарств уже несколько лет доступны эпрекс, неорекормон, эритростим. Активно исследуется новый стимулятор эритропоэза – дарбопоэтин.

### **Заключение**

Большинство врачей привыкли считать неизбежным развитие легкой или умеренной анемии у онкологических больных. Считается, что снижение уровня Hb до 10 г/дл и даже до 8 г/дл не приносит значимого вреда пациенту. Насколько ошибочна подобная точка зрения, показали исследования взаимосвязи качества жизни и анемии, при этом своевременная и адекватная коррекция анемии значительно улучшала благополучие пациентов. Показано достоверное влияние коррекции анемии на эффективность химиотерапии, в том числе и в сочетании с лучевым лечением [39,40].

Опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности лечения анемии у 375 больных, получавших химиотерапию. Выявлено, что в группе больных, получавших эпоэтин альфа, частота анемии достоверно ниже, меньше потребность в гемотрансфузиях. Также показана достоверная тенденция к увеличению выживаемости в группе, получавшей эпоэтин альфа [41].

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии, ее значение для больного явно недооценены. Внедрение в клиническую практику ряда новых цитостатиков, активное использование агрессивных режимов лечения, включая одновременную химио- и лучевую терапию (например, при локализованном мелкоклеточном раке легкого), использование высоких доз

интерферонов и интерлейкинов 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.

### **Литература**

1. Groopman JE, Itri LM. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1616-34.
2. San Miguel JF, Garcia-Sanz R, Gonzalez M. et al. Blood 1995; 85:448-55.
3. Coiffiet B. Eur J Cancer 1999; 35 (Suppl. 4): S331.
4. Bottini A, Berruti A, Brizz MP et al. ASCO 2002; p.47a, a.187.
5. Sevela P, Grant MF, Lainz KH et al. ASCO 2002; p.65a, a.257.
6. Skillings JR. et al. Cancer Prev Control 1999; 3:207-12.
7. Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien MER. et al. Br J Cancer 2000; 82:93-7.
8. Moullet I. et al. Ann Oncol 1998; 9:1109-15.
9. Nowrousian MR et al. In: Smythe J, et al (eds): rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. New York, NY, Marcel Dekker 1996; 13-34.
10. Means RT Jr. Stem Cells 1995; 13:32-7.
11. Salvarini C, Casali B, Salvo D. et al. Clin Exp Rheumatol 2000; 9:241-6.
12. Canaparo R, Casale F, Muntoni E et al. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:146-53.
13. Pivot X, Guardiola E, Etienne M. et al. Eur J Cancer 2000; 36:852-7.
14. Wood PA, Hrushesky WJ. J Clin Invest 1995; 95:1650-9.
15. Thatcher N. Semin Oncol 1998; 25 (Suppl. 7):23-6.
16. Pollock A, Cotter KP. Br J Haematol 1973; 25:631-6.
17. Torrance J, Jacobs P, Restrepo A. et al. N Engl J Med 1970; 283:165-9.
18. Kennedy AC, Valtis DJ. J Clin Invest 1954; 33:1372-81.
19. Sproule BJ, Mitchell HJ, Miller WF. J Clin Invest 1960; 39:378-88.

20. Ludwig H, Fritz E. In: Smythe J et al. (eds): Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. New York, NY, Marcel Dekker 1996; 35-44.
21. Adamson JW. Blood 1968; 32:597-609.
22. Portenoy RK, Miaskowski C. In: Berger A, Portenoy RK, Weissman DE (eds): Principles and Practice of Supportive Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven 1998; 109-18.
23. Ashbury FD, Findlay H, Reynolds B et al. J Pain Symptom Manage 1998; 16:298-306.
24. Stone P, Richards M, Hardy J. Eur J Cancer 1998; 34:1670-6.
25. Simon AM, Zittoun R. Curr Opin Oncol 1999; 11:244-9.
26. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D et al. Semin Hematol 1997; 34 (Suppl. 2): 4-12.
27. Cella D. Semin Hematol 1997; 34 (Suppl. 2): 13-9.
28. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. J Clin Oncol 1998; 16:3412-25.
29. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al. J Clin Oncol 1991; 9:1618-26.
30. Ohihauser C, Bulzebruck H, Ebert W et al. Oncology 1997; 20:126-31.
31. Littlewood TJ. Semin in Oncol 2001; 28 (2, Suppl. 8): 48-53.
32. Molls M, Stadler P, Becker A et al. Strahlenther Onkol 1998; 174 (Suppl. 4): 13-6.
33. Kelleher DK, Matthiensen U, Thews O et al. Cancer Res 1996; 56:4728-34.
34. Hockel M, Schlenger K, Arral B et al. Cancer Res 1996; 56:4509-15.
35. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:285-9.
36. Frommhold H, Outtenberger R, Henke M. Strahlenther Onkol 1998; 174 (Suppl.4): 31-4.
37. Teicher BA, Holden SA, Al-Achi A et al. Cancer Res 1990; 50:3339-44.
38. Hockel M, Schlenger K, Hockel S et al. In: Vaupel P, Kelleher DK (eds): Tumor Hypoxia. Stuttgart, Wissenschaft-liche Verlagsgesellschaft mbh, 1999; 65-74.
39. Shasha D, George MJ, Harrison LB. Blood 2000; 96: 434 a, (abstr. 1866).
40. Glaser C, Millesi F, Wanschitz B et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 399a (abstr).
41. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier WR et al. J Clin Oncol 2001; 19:2865.