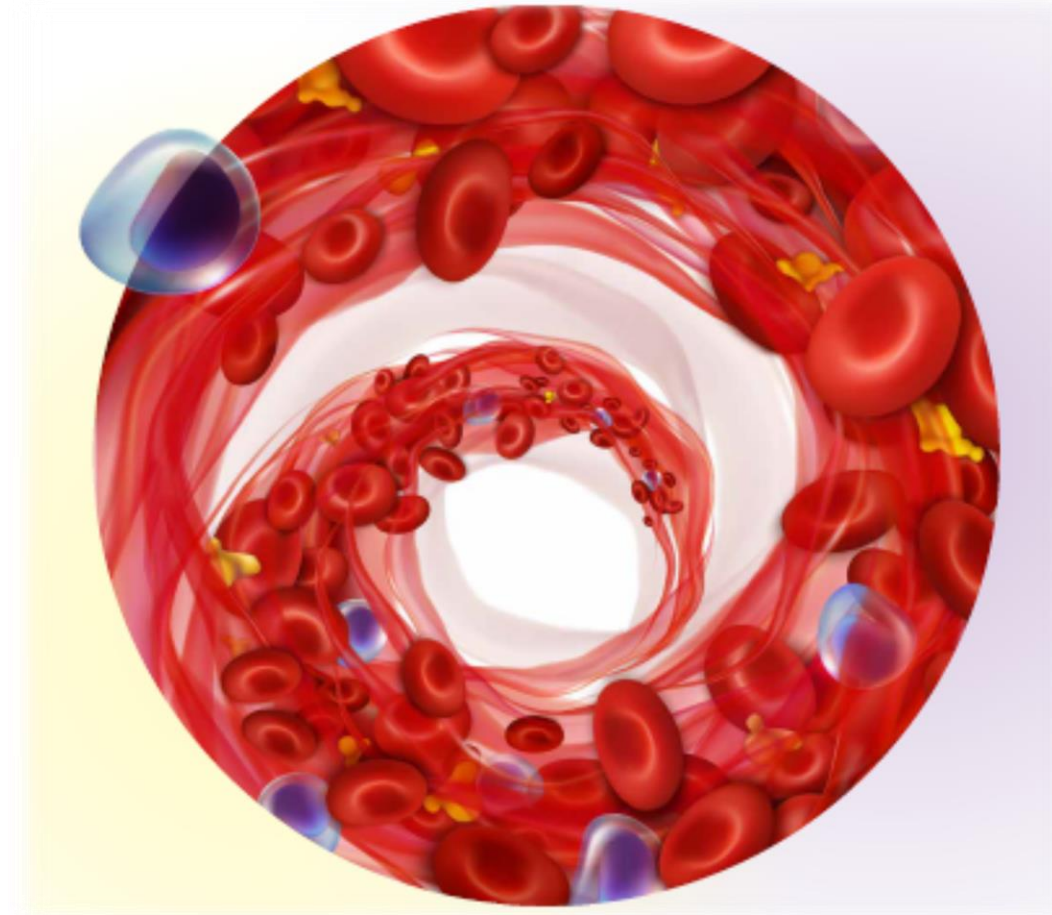


**Что должен знать онколог об
анемии при злокачественном
новообразовании**



D63.0 – Анемия при ЗНО

Анемия при ЗНО определяется как **снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения** и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением

Клиническая значимость анемии определяется:

- негативным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости
- негативным влиянием на продолжительность жизни больных ЗНО
- снижением эффективности противоопухолевого лечения

Анемия злокачественного новообразования

Предиктор неблагоприятного исхода

- Нарушение ответа на лечение рака (химио-лучевая резистентность)
- Взаимосвязь между стадией заболевания и тяжестью анемии
- Снижение общей выживаемости (ОВ)

АНЕМИЯ

Снижает качество жизни:

- Снижает работоспособность (нарастает слабость, утомляемость)
- Снижает социальную активность,
- Увеличивает риск когнитивных расстройств (депрессии)
- Обострение сопутствующих заболеваний

**Увеличивает
риск смерти на
65%**

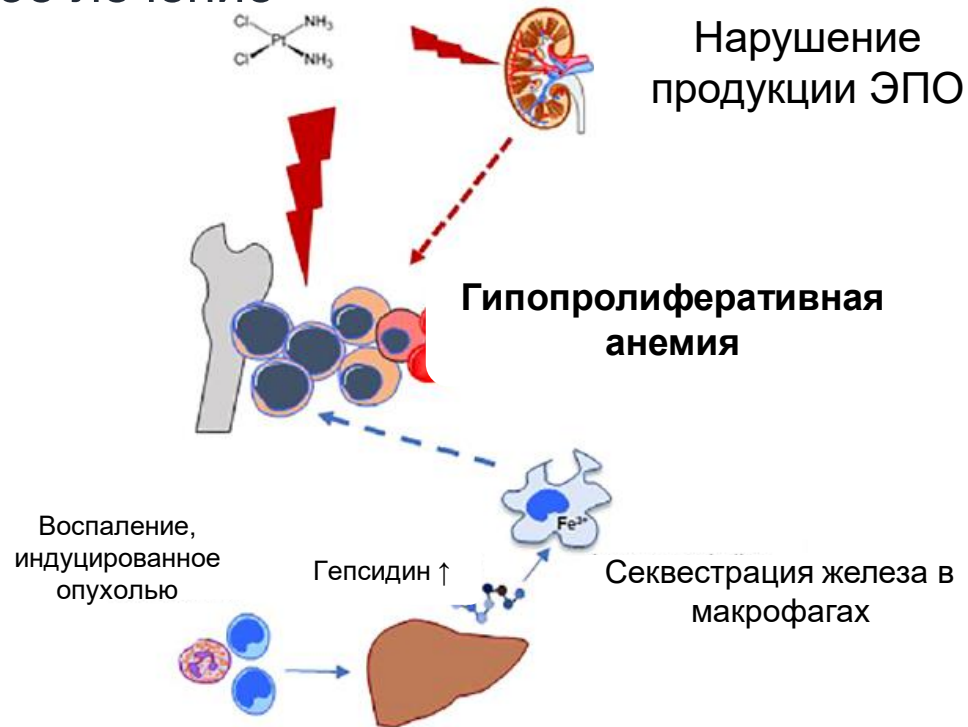
Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 19–25.

Kassebaum N.J. et al. (2010), Steinbicker A.U. et al (2013), Knight K. et al (2004), Ludwig H. et al (2004), Cella D. (2008)

Бредер, В.В. Анемия при злокачественных опухолях / В.В. Бредер, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Сопроводительная терапия в онкологии.-2006. Moullet I. et al. Ann Oncol 1998; 9:1109-15.

Анемия, индуцированная химиотерапией – часто основной драйвер развития анемии у онкологических пациентов

Химиотерапевтическое лечение



Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина – единственное доступное патогенетически обоснованное лечение

Препараты, воздействующие на этот механизм, не одобрены для коррекции анемии у онкологических пациентов

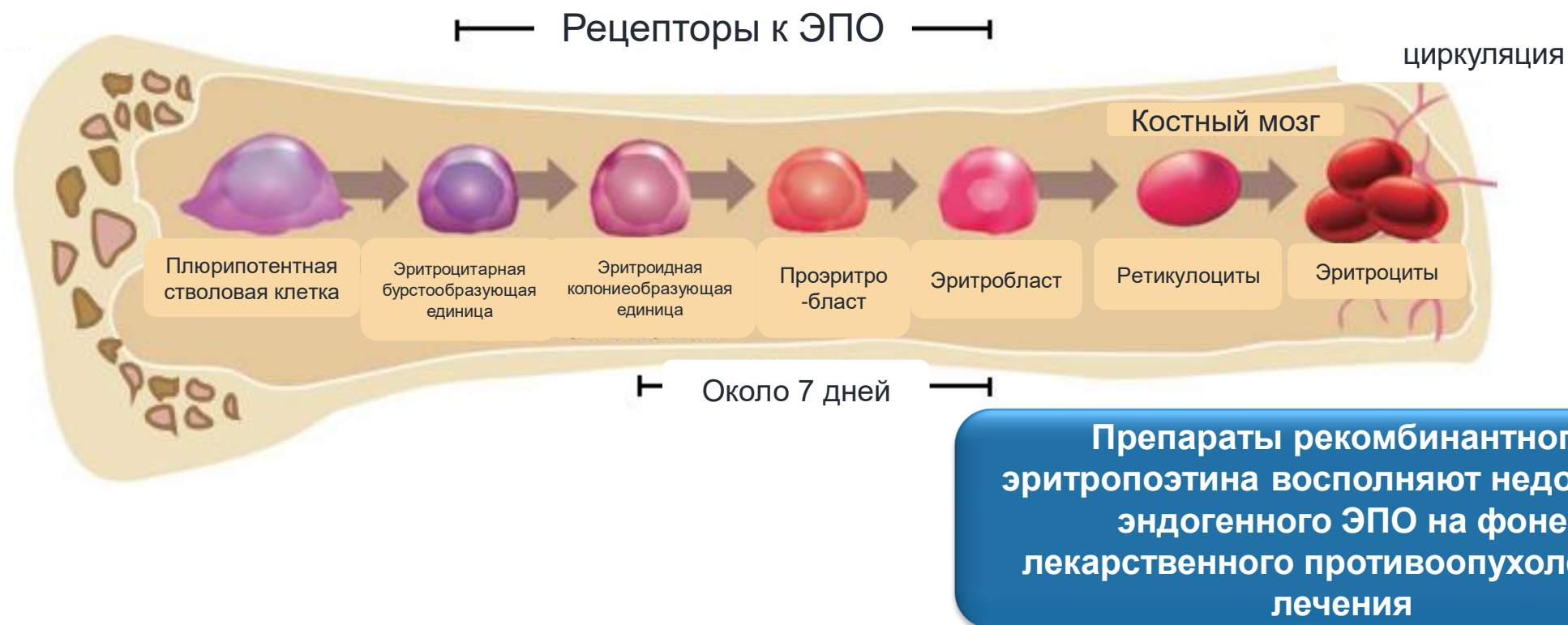
На уровень Hb влияет не только традиционная миелосупрессивная химиотерапия, но и широко применяемые более новые антинеопластические агенты

Влияние различных лекарственных препаратов, применяемых у онкологических пациентов, на Hb:

Противоопухолевое лечение преимущественно влияет на **продукцию эритроцитов**, а также на их повышенное разрушение

Снижение продукции эритроцитов	Повышение разрушения эритроцитов	Потеря эритроцитов
Миелосупрессивная химиотерапия	Антибиотики (например, бета-лактамы)	Антикоагулянты
Лучевая терапия	Препараты химиотерапии (например, гемцитабин)	Антитромбоцитарные агенты
Ингибиторы тирозинкиназ (замедление созревания)	Препараты иммунотерапии (например, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб)	НПВП
	IgG для внутривенного введения	БАДы (куркума)

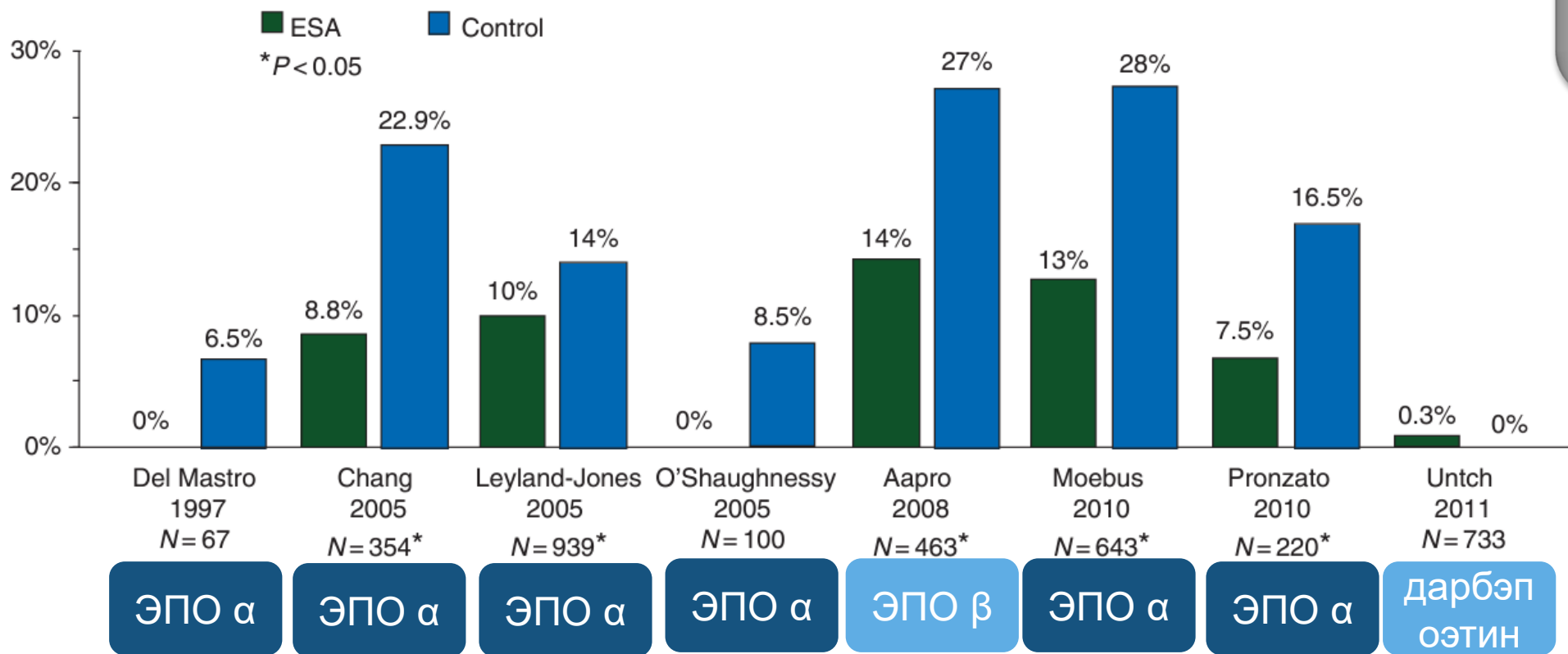
Эритропоэтин требуется на разных стадиях созревания эритроцитов



- Elliott S, Sinclair A, et al. Progress in detecting cell-surface protein receptors: the erythropoietin receptor example. Ann Hematol. 2014 Feb;93(2):181-92. doi: 10.1007/s00277-013-1947-2. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24337485; PMCID: PMC3890056.
- Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. Transfus Med Hemother. 2013 Oct;40(5):302-9. doi: 10.1159/000356193. Epub 2013 Jul 19. PMID: 24273483; PMCID: PMC3822280.

рЭПО статистически значимо снижают потребность в гемотрансфузии

Доля пациентов в РКИ у пациентов с РМЖ, получающих химиотерапию, потребовавших гемотрансфузий:

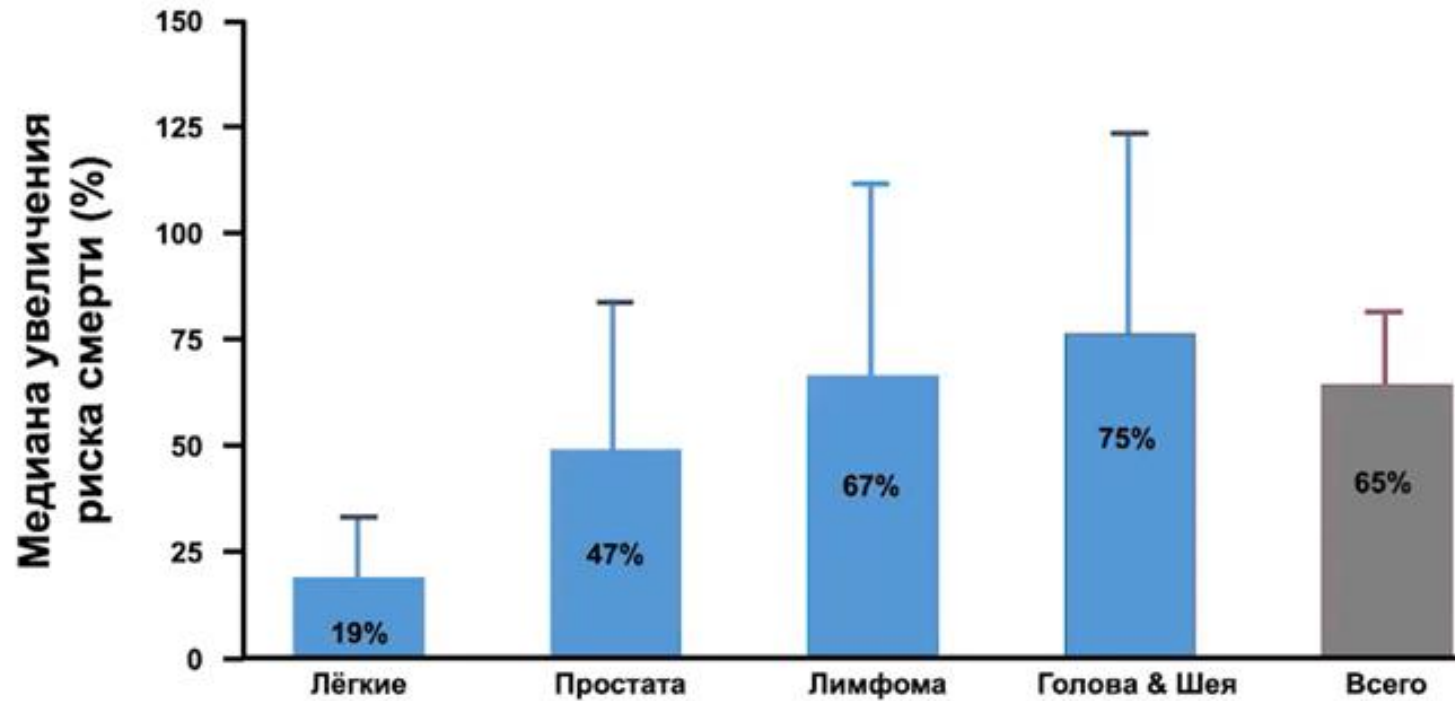


Метаанализ РКИ терапии анемии у пациенток с РМЖ, получающих химиотерапию (всего 9 РКИ, n=4713)

частота потребности в гемотрансфузии в группе рЭПО (ЭСА) - до 14%,

в группе контроля - до 28%

Анемия снижает выживаемость больных с онкологическими заболеваниями



Системный обзор 60 исследований

Caro et al. *Cancer* 2001; 91: 2214–21

При исключении из анализа исследования с целевым Hb 120 – 130г/л – риск смерти в группах ЭПО и контроля не отличается

Доля пациентов в РКИ у пациентов с РМЖ, получающих химиотерапию, потребовавших гемотрансфузий:



В исследовании
Leyland-Jones, 2005

эпоэтин альфа
назначался при Hb < 130
г/л
и
целевой Hb =
120-140 г/л

При его исключении
ОШ смерти в группе
ЭСА = 1,01 (95% ДИ 0,87-
1,16)

В анализ включались РКИ терапии анемии у пациенток с РМЖ, получающих химиотерапию (всего 9 РКИ, n=4713; эффективность оценивалась в 8 исследованиях), в большинстве исследований использовался ЭПО-α.

По данным исследований

75 – 89% анемии у пациентов на химиотерапии – **нормоцитарные**

41 – 51% - **нормохромные**

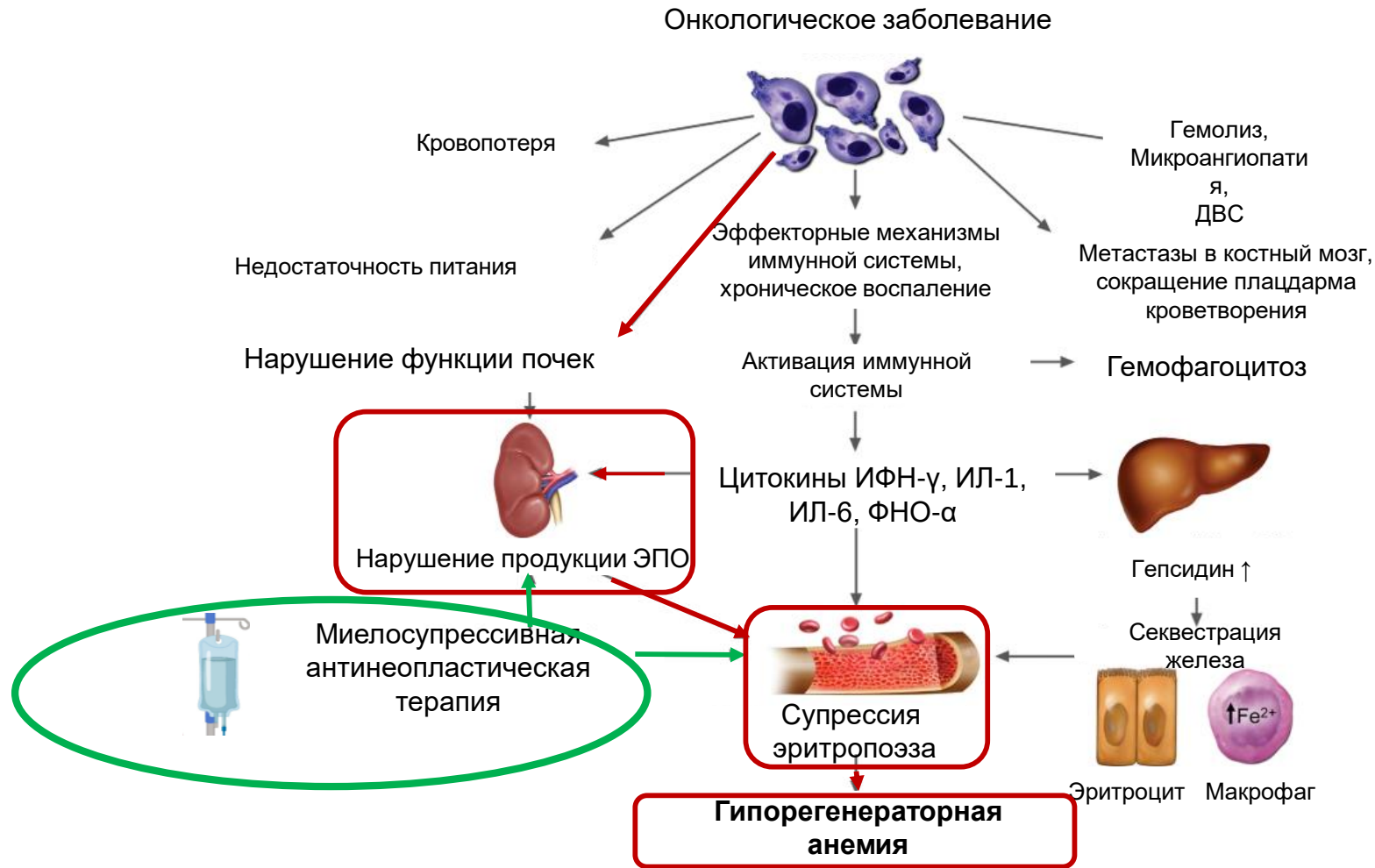
Доля пациентов, развивших анемию, индуцированную химиотерапией, с определенными морфологическими характеристиками эритроцитов

	Все типы рака (N=4,426)	РМЖ (N=2,348)	Колоректальный рак (N=678)	Рак ЖКТ (N=193)	Рак легких (N=888)	Рак яичников (N=319)
Заболеваемость анемией любой степени тяжести Доля пациентов с анемией, индуцированной ХТ, различной тяжести	95% ДИ 89.5 (88.6–90.4)	86.3 (84.9–87.7)	91.7 (89.7–93.8)	98.4 (96.7–100)	93.1 (91.5–94.8)	93.1 (90.3–95.9)
Grade 1	57.8	61.0	71.4	41.1	51.3	36.4
Grade 2	33.7	33.3	24.1	44.7	35.3	45.5
Grade 3	7.6	5.3	4.2	11.1	12.0	16.2
Grade 4	0.9	0.4	0.3	3.2	1.5	2.0
Тип анемии						
Микроцитарная	5.3	4.0	11.4	7.4	4.0	3.1
Нормоцитарная	84.9	89.3	75.9	76.7	84.6	79.6
Макроцитарная	9.8	6.7	12.7	15.9	11.4	17.3
Тип анемии						
Гипохромная	8.7	7.1	16.6	10.1	7.5	5.4
Нормохромная	46.9	50.7	41.8	48.1	42.8	42.5
Гиперхромная	44.4	42.2	41.6	41.8	49.8	52.0

Ретроспективное когортное исследование для оценки и разносторонней характеристики анемии, ассоциированной с ХТ во время курса ХТ, у пациентов с 5ю наиболее распространенными видами рака,

На основании данных Kaiser Permanente Southern California (KPSC) – организации, обеспечивающей медицинское обслуживание > 3.5 млн пациентов в Южной Калифорнии. N= 4426, получавших химиотерапию

Гипорегенераторный характер анемии у пациентов, получающих химиотерапию, обусловлен механизмом развития:



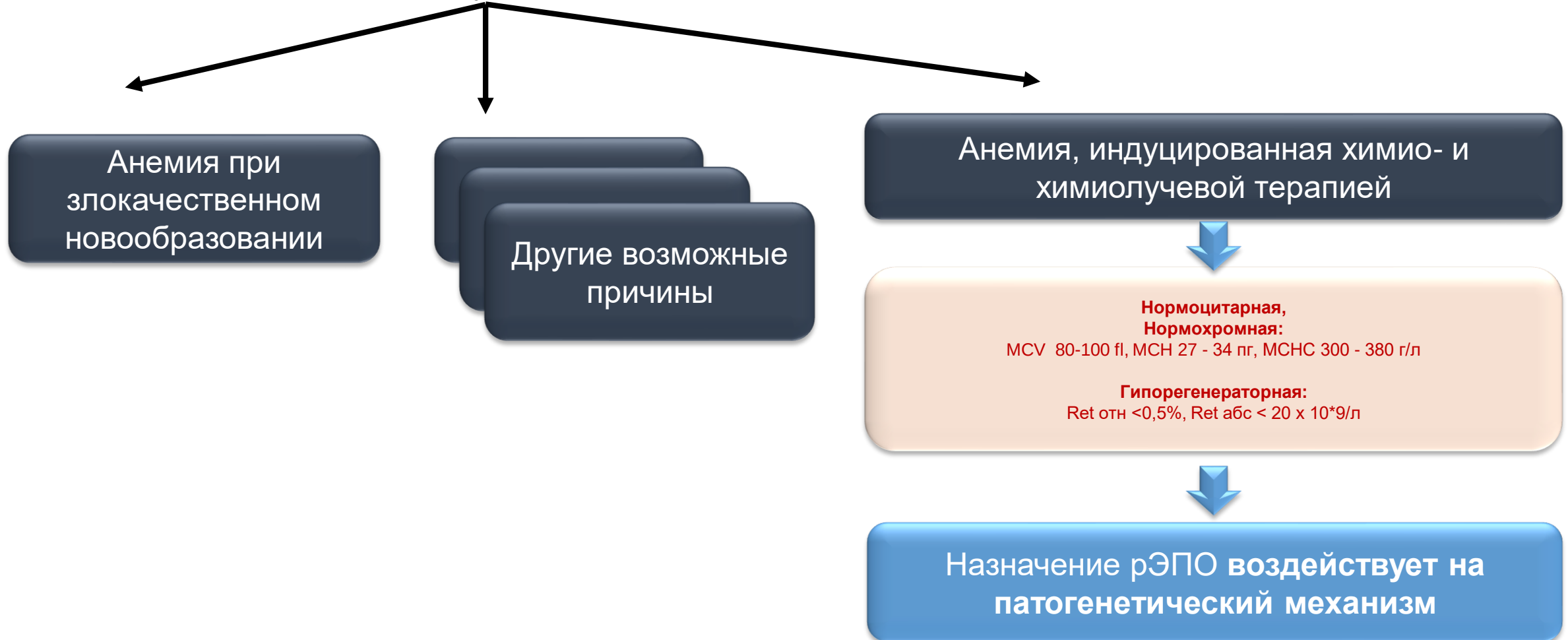
Назначение рЭПО при анемии пациентам, получающим химиотерапию, обосновано с учетом механизма патогенеза:

На основании источников:

1. Клинические рекомендации, одобренные НПС МЗ РФ «Анемия при злокачественных новообразованиях», взрослые, 2024
2. Benz, Jr., Edward J.; Berliner, Nancy; Schiffman, Fred J. . (2017). Anemia (Pathophysiology, Diagnosis, and Management) || Anemia in the Patient with Cancer. , 10.1017/9781108586900(Chapter 24), 172–178. doi:10.1017/9781108586900.025

рЭПО необходим для коррекции анемии у онкологических пациентов, получающих химиотерапию

Анемия у онкологических пациентов в зависимости от доминирующей причины



Этиопатогенез анемии у онкологических пациентов

Следствие опухолевого процесса

Угнетение выработки эндогенного эритропоэтина цитокинами
Неэффективный метаболизм железа - функциональный дефицит железа
Опухолевая инфильтрация костного мозга

Осложнение противоопухолевой терапии

- Супрессия костного мозга (химиотерапия, лучевая терапия)
- Нефропатия (применение нефротоксичных препаратов)
- После облучения >20% объема костного мозга

Анемия, связанная с дефицитом

Абсолютный дефицит железа – кровотечение (железодефицитный эритропоэз)
Фолиевой кислоты
Витамина В12 (железодефицитный эритропоэз)

Анемия, связанная с гемолизом

- Иммуным гемолиз (аденокарциномы, лимфомы, ХЛЛ)
- Неиммунный гемолиз (гемолитическая анемия)

Особенности пациента

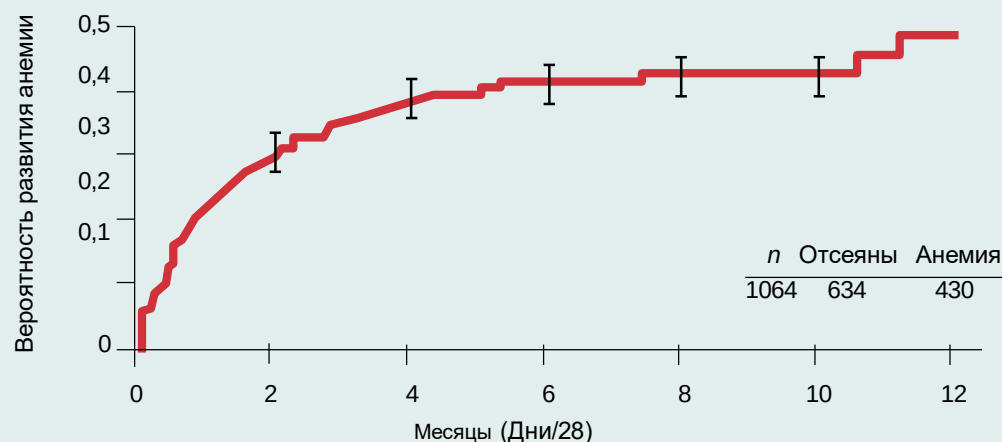
- Наследственные анемии и гемоглобинопатии
- Дефицит питания

Результаты проведенных исследований постулируют дефектный эритропоэз, как главную причину анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями¹

Зависимость между длительностью химиотерапии и риском развития анемии

Х/Т является одной из важнейших причин развития анемии у онкологических пациентов. Имеется прямая связь между дозой и длительностью Х/Т и развитием анемии¹

Частота развития анемии средней и тяжелой степени после начала ХТ2



- Данные ретроспективного анализа распространенности анемии ($Hb \leq 120$ г/л)², проведенного во Франции.
- Пациенты с колоректальным раком, раком молочной железы, легких, яичников, болезнью Ходжкина, НХЛ, получавшие ХТ неплатиновыми препаратами в течение более 3-х циклов или 3 месяцев (N=1 064 чел.)

ДЛИТЕЛЬНАЯ Х/Т УВЕЛИЧИВАЛА РИСК РАЗВИТИЯ АНЕМИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

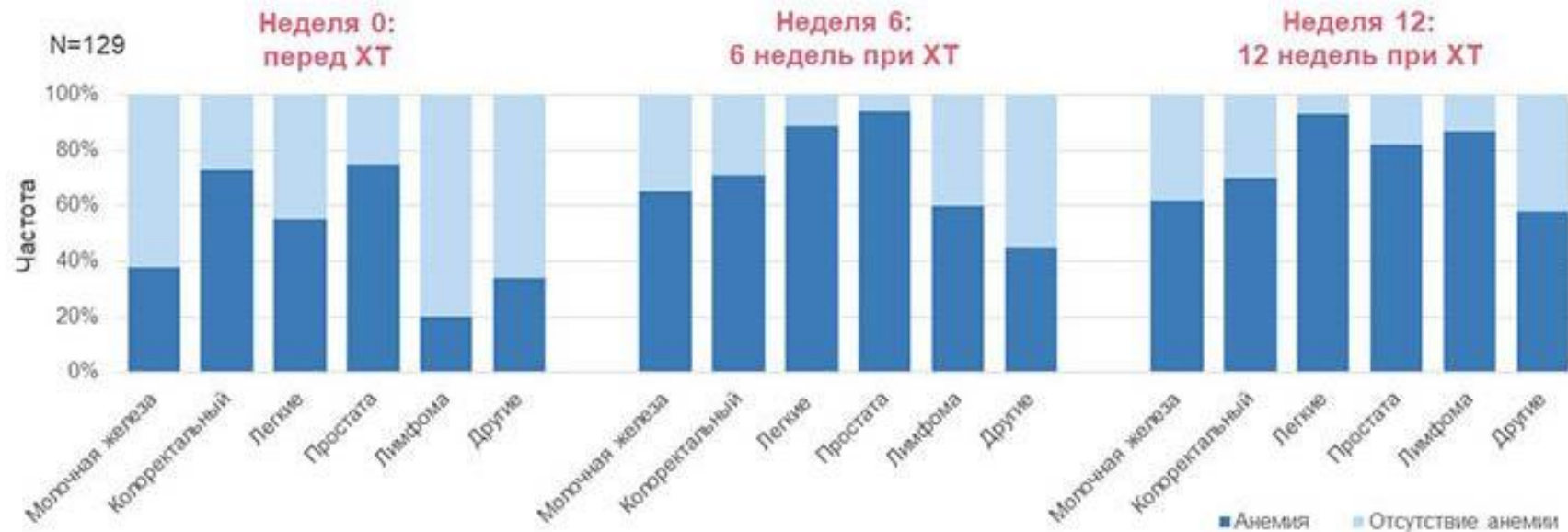
ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; НХЛ — неходжкинская лимфома

1. Spivak JL, et al. Oncologist. 2009;14:43-56;

2. Coiffier B, et al. Eur J Cancer. 2001;37(13):1617-1623.

Распространенность анемии и ее оценка при химиотерапии

Частота анемии после Х/Т возрастает с числом полученных курсов и затем сохраняется



- Проспективное, многоцентровое когортное исследование, N = 129
- Исследуемая популяция: Локально распространенные или метастатические опухоли или гематологические опухоли
- Частота анемии возрастала к 6 неделе терапии и затем сохранялась

Клинические рекомендации, размещенные в рубрикаторе Минздрава, имеют в России юридическую силу

Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 08.08.2024) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2024)



Статья 37. Организация оказания медицинской помощи

(см. текст в предыдущей [редакции](#))

1. Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается:

1) в соответствии с [положением](#) об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

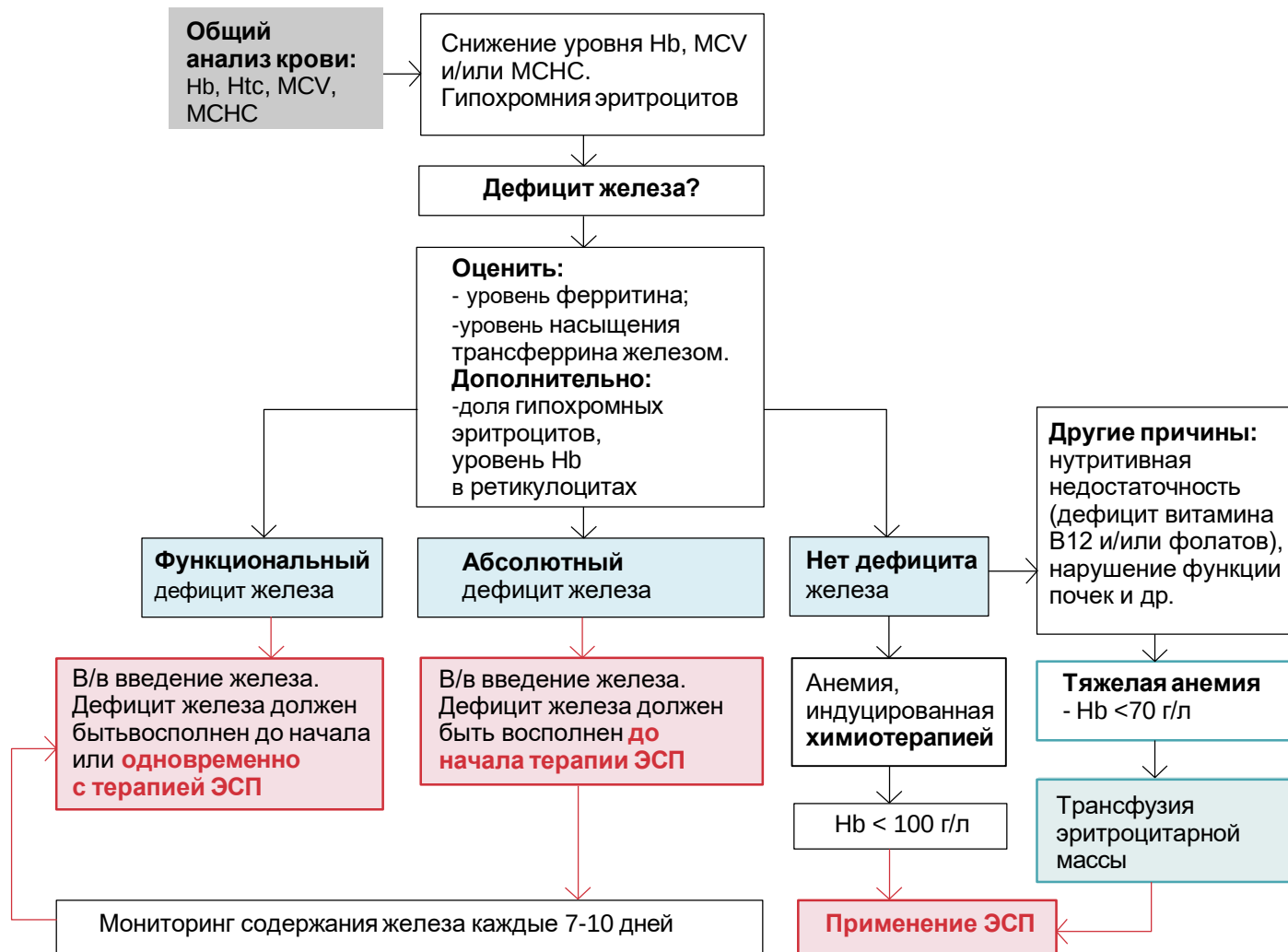
2) в соответствии с [порядками](#) оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

3) на основе [клинических рекомендаций](#);

4) с учетом [стандартов](#) медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

1. Клинические рекомендации, одобренные НПС МЗ РФ «Анемия при злокачественных новообразованиях», взрослые, 2024. Приложение Б, схема 2. «Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями»

Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями¹



ЭРИТРОПОЭТИНЫ -

препараты патогенетической терапии, позволяющие повысить уровень гемоглобина и снизить потребность в гемотрансфузиях

Возможные пути коррекции анемии

Согласно Российским рекомендациям по лечению анемии у больных ЗНО необходимо использовать:

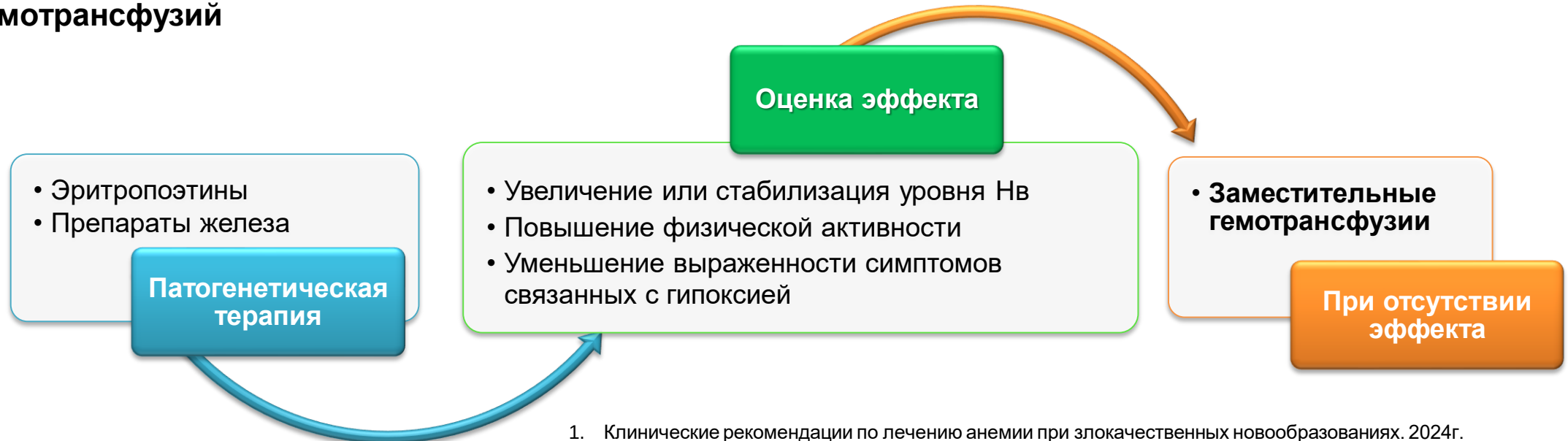
- Трансфузии препаратов крови
- Эритропоэз-стимулирующие препараты
- Коррекцию дефицита (железо, витамин В12, фолиевая кислота)

Регламентирование заместительных гемотрансфузий¹

Пациентам с концентрацией гемоглобина ниже 70 г/л и/или с клиническими проявлениями анемической гипоксии (в том числе при более высоком содержании гемоглобина) рекомендовано проведение гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови

В комментариях:

- ✓ Гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 70–80 г/л показаны **только в случае острых постгеморрагических анемий** при одномоментном снижении гематокрита $\leq 25\%$.
- ✓ При хронических анемиях главная задача - устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только **для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии**
- ✓ концентрация Hb изолированно не может служить абсолютным критерием необходимости гемотрансфузий



Данные литературы говорят о том, что переливания крови онкобольным в целом связаны с уменьшением показателя выживаемости

Систематический обзор
и мета-анализ Cho et al. (2021)

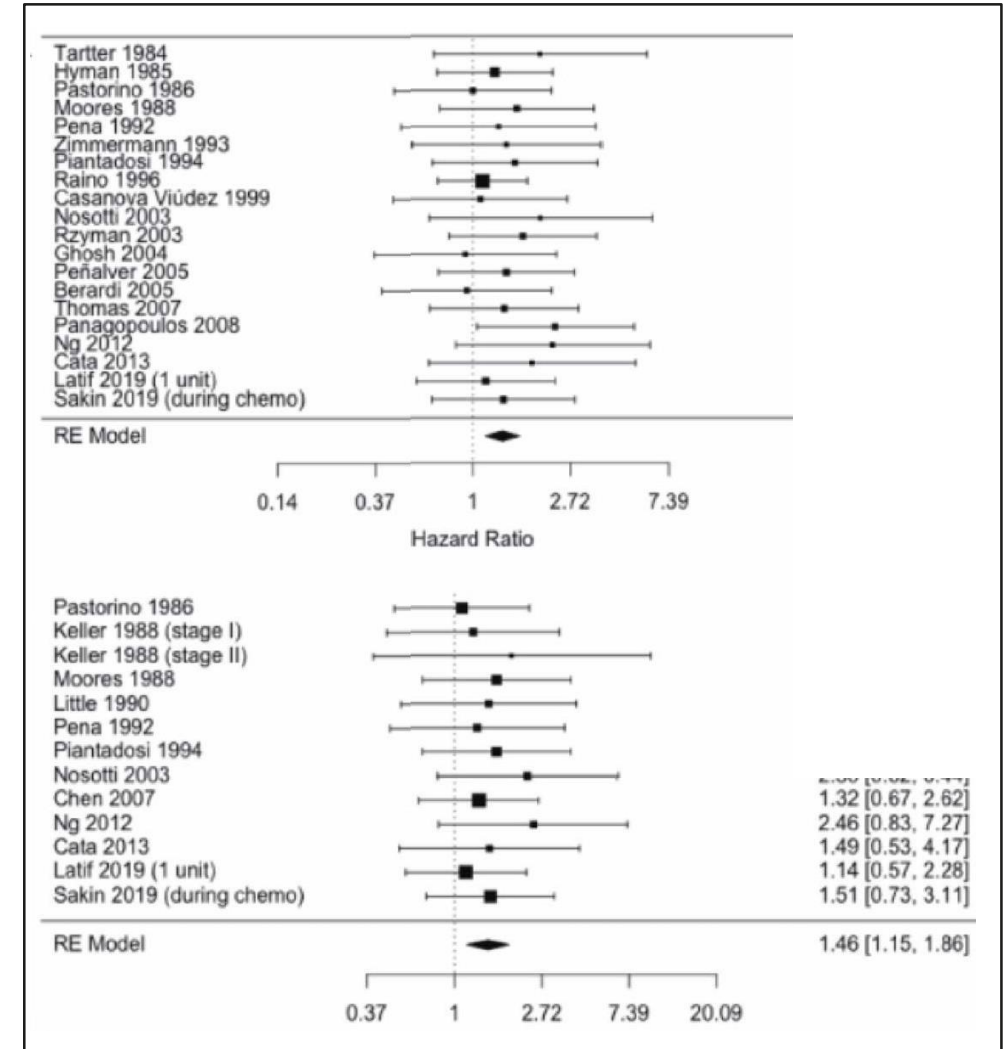
23

Когортных
исследования

12 175

больных раком
легкого

Поддерживающая терапия пациентам с
онкозаболеваниями должна быть основана на
ограничительной стратегии по трансфузии.



Трансфузии часто являются неизбежной мерой в лечении онкологических заболеваний

К вопросу переливания крови онкобольным следует относиться с большой осторожностью

Аналитический обзор Goubran et al. (2016)

Колоректальный рак	→	уменьшение выживаемости без рецидива у больных, получавших гемотрансфузии / (32 мес) в сравнении с больными без гемотрансфузий (72 мес), $p=0,008$
Рак пищевода	→	общая выживаемость и период без рецидива были достоверно менее продолжительными у больных, получавших гемотрансфузии по сравнению с больными без гемотрансфузий
Рак желудка	→	схожие результаты
Печеночноклеточная карцинома	→	гемотрансфузии коррелировали с нежелательными результатами у оперированных больных, включая смерть, рецидив и другие
Рак яичника	→	у больных, которым проводились гемотрансфузии, срединное время до рецидива и смерти было короче
Рак шейки матки	→	у больных, которым проводились гемотрансфузии, более высокая частота удаленных метастазов и сниженная выживаемость
Саркомы мягких тканей конечностей	→	схожие результаты

Показания для ЭСП при анемии у онкологических больных

- Пациентам с **симптомной анемией** или
- **уровнем гемоглобина менее 100 г/л** рекомендовано проведение лекарственной терапии эритропоэзстимулирующими препаратами в монорежиме или в комбинации с препаратами железа



- Получающим амбулаторно или в стационаре:
 - химиотерапию
 - химиолучевое лечение
 - химиотерапию с таргетной терапией
- Получающим паллиативную химиотерапию

Рекомендуемые ЭСП

Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию¹

Параметры	Эпоэтин альфа	Эпоэтин бета	Эпоэтин тета	Дарбэпоэтин альфа			
Начальная доза	150 МЕ/кг x 3 раза в нед. 12000 МЕ x 3 раза в нед. 40 000 МЕ x 1 раз в нед.	30 000 МЕ 1 раз в нед.	20 000 МЕ 1 раз в нед.	2,25 мкг x 1 раз в нед. 500 мкг x 1 раз в нед.			
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	25-50% дозы	Наибольший выбор доз для эффективной и безопасной терапии					
Остановка в лечении	При Hb > 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г/л						
Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 недель лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)						

Эпоэтины бета и тета отсутствуют в гайдлайне NCCN по лечению анемии при злокачественном новообразовании 2024 г.

1. Клинические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. 2024г.

Подбор дозы эпоэтина альфа при анемии при ЗНО (взрослые пациенты с солидными (немиелоидными) опухолями, злокачественной лимфомой или множественной миеломой, получающие химиотерапию):



В норме существует задержка в 2-3 недели между введением ЭСП и появлением стимулированных эритроцитов

Терапия препаратом Эральфон® может продолжаться в течение месяца после окончания курса ХТ

Эпоэтин альфа 40 тыс. МЕ/0,3мл (12 000 МЕ)

Эпоэтин альфа 12 000 МЕ

- **рекомендован в фиксированной дозе 3 раза в нед. пациентам с любой массой тела**
- управляемый подъем гемоглобина и высокий профиль безопасности
- ближе к целевой дозе эритропоэтина в неделю (40 000 МЕ)
- безболезненное введение - в шприце 0,3 мл

Эпоэтин альфа нельзя вводить более 1 мл¹

Эпоэтин альфа 10 000 МЕ (1 мл) + 2 000 МЕ (1 мл) вводить не рекомендуется

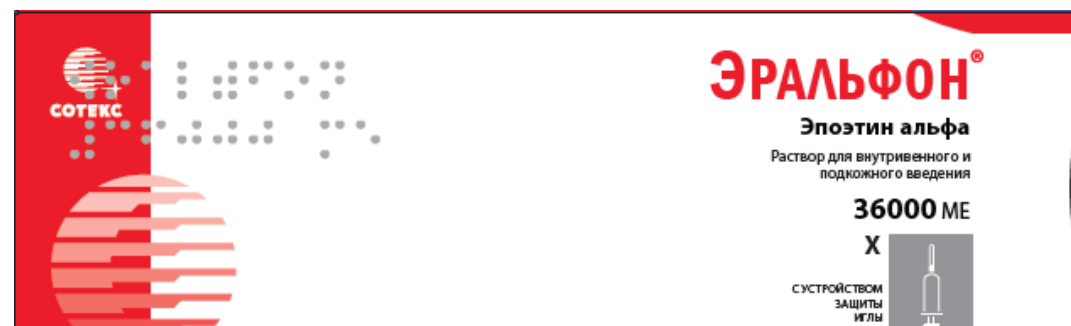
10 000 МЕ/1 мл + 2 000 МЕ/1 мл = 2 мл

Пациенту потребуется **одновременное введение 2 мл** препарата, что **недопустимо по причине двух инъекций** в разные участки тела, повышения риска постинъекционных осложнений и увеличения болевой нагрузки на пациента.

Согласно подп. 4 ч. 5 ст. 19 ФЗ № 323 **пациент имеет право на облегчение боли**, связанной с заболеванием, состоянием и (или) медицинским вмешательством, методами и лекарственными препаратами.



Уникальные дозировки 12 000, 36 000 МЕ



Эпозтин альфа 40 000 МЕ/1мл

- **рекомендован в фиксированной дозе 1 раз в нед. пациентам с любой массой тела**
- позволяет проводить терапию пациентам, как при кратковременных госпитализациях (менее 3-5 дней), так и в амбулаторных условиях.
- снижение количества парентеральных введений повышает комплаентность пациента к терапии и является одним из условий повышения эффективности лечения АЗН и, как следствие, улучшение качества жизни пациента, снижение резистентности к противоопухолевой терапии.



Влияние анемии на решения врачей

Абсолютное противопоказание к химиотерапии -
концентрация гемоглобина 80 г/л и менее

Часто врачи отменяют запланированный курс
лечения даже при уровне ниже 100 г/л

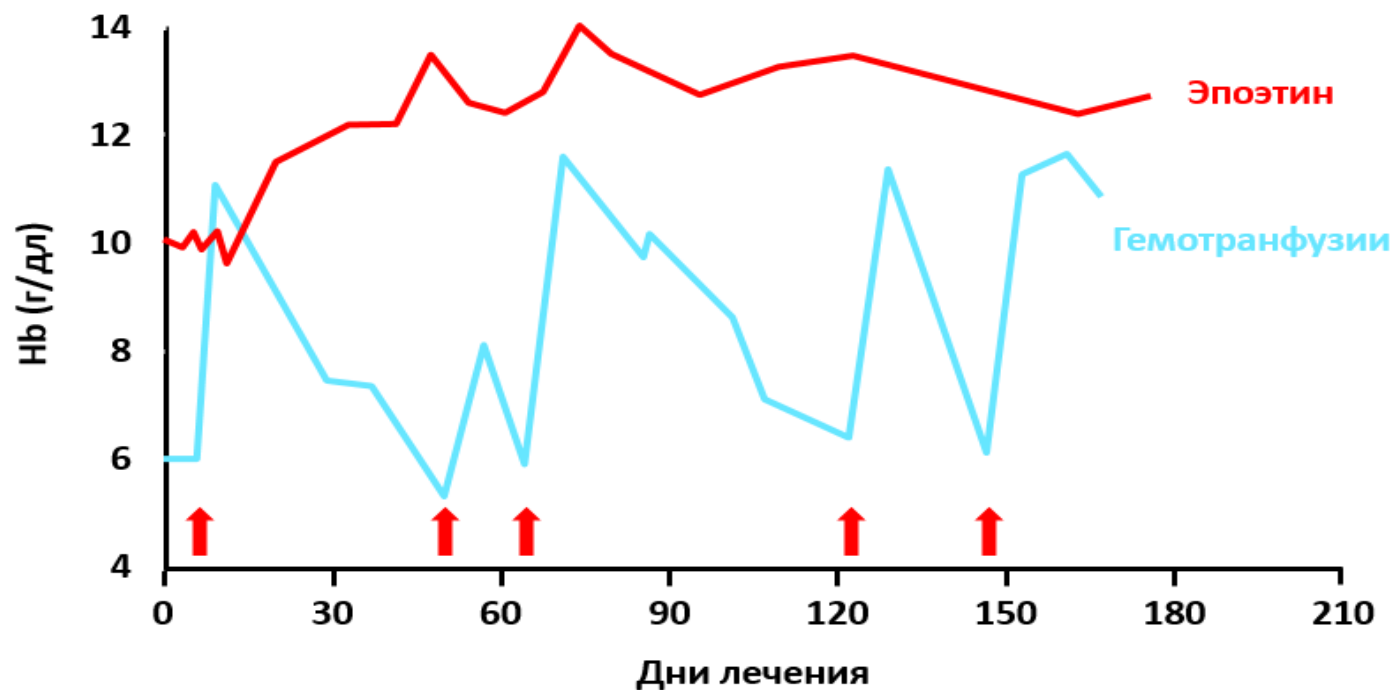


ВАЖНО!

Существуют убедительные доказательства того, что отсрочки начала очередного курса противоопухолевого лечения, сокращение длительности терапии или уменьшение дозы снижает ее эффективность и ухудшает отдаленные результаты лекарственной терапии и радиотерапии, снижая показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Гемотрансфузии не обеспечивают длительного подъёма уровня гемоглобина

Повышение концентрации гемоглобина после **гемотрансфузий** является **кратковременным**, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять.



↑ = проведение гемотрансфузии

Österborg. *Med Oncol* 1998; 15 (Suppl 1): S47–9
Ludwig et al. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693–9

БЕЗОПАСНОСТЬ ЭСП

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ

Венозный тромбоз (ВТЭ) часто встречается у онкологических пациентов

Причины:

- особенности протекания злокачественного заболевания
- особенности противоопухолевой терапии
- наличие сопутствующих заболеваний

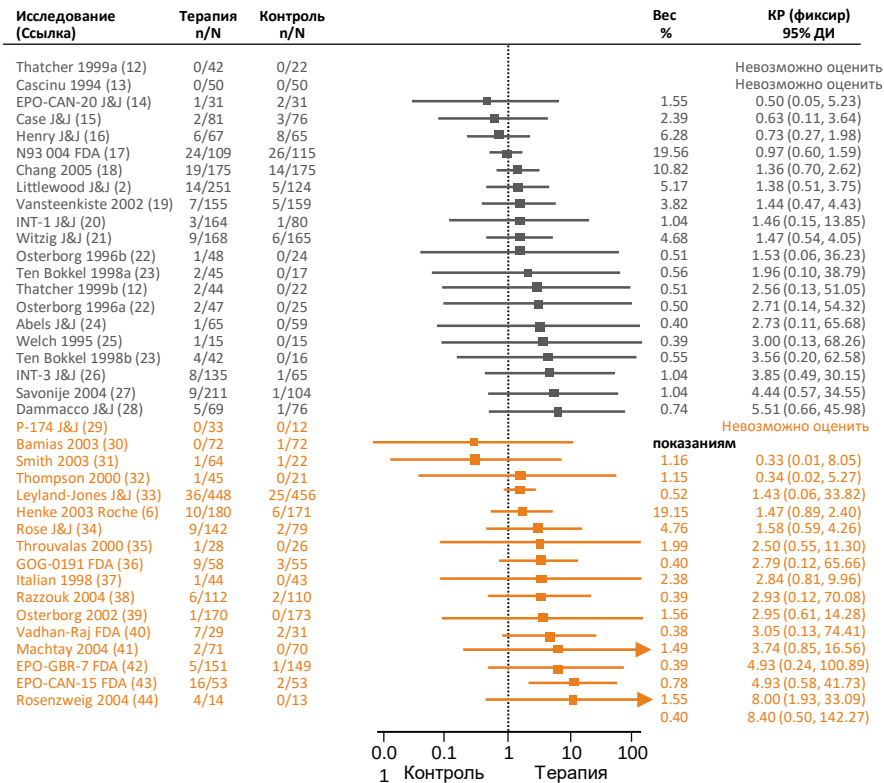
Использование ЭСП может быть связано с повышенным риском развития ВТЭ, но *при не правильном их применении*:

- Превышение уровня Нв выше, чем рекомендованные значения (выше 120 г/л)
- при недообследовании пациента и наличии у него не выявленных тромбозов
- - при остром тромбозе
- - при неадекватной профилактике венозной тромбозии в случаях, когда она показана

Рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических больных, 2021 г. (Стр. 17, пункт 5.2. Профилактика венозных тромбозов в процессе противоопухолевой терапии)

Dicato M, et al. *Oncologist*. 2008;13(suppl 3):11-15.

Мета-анализ относительных рисков развития тромбозов у онкологических пациентов, получающих стимуляторы эритропоэза или стандартную терапию



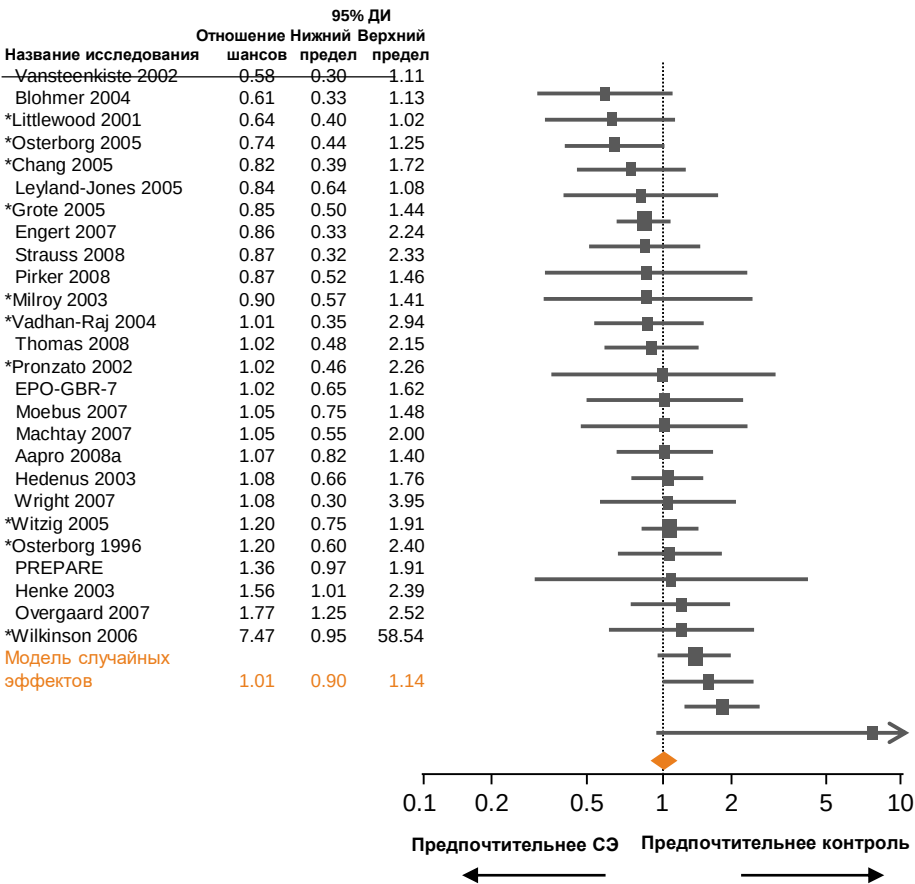
Безопасность ЭСП. Влияние на прогрессию опухолевого заболевания

Проведенный мета-анализ не подтвердил воздействия ЭСП на прогрессию заболевания¹

В систематическом обзоре Cochrane не выявлено влияния ЭСП на рост опухоли (КР 1.02; 95% ДИ 0.98–1.06; 15 исследований, N=5,012)²

В настоящее время клинические данные позволяют говорить о том, что препараты ЭСП не влияют на прогрессирование заболевания у пациентов, получающих химиотерапию¹

Влияние ЭСП на прогрессию заболевания (N=9,646)³



КР - коэффициент риска.
*Исследования в которых прогрессия заболевания оценивалась только как часть оценки опухоли.

1. Aapro M, et al. *Br J Cancer*. 2012;106:1249-1258; 2. Tonia T, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407; 3. Glaspy J, et al. *Br J Cancer*. 2010;102(2):301-315.

Эффективность ЭСП

Применение ЭСП у онкологических пациентов с анемией, получающих химиотерапию, способствует повышению гемоглобина в 60–70 % случаев (уровень доказательности I) и сопровождается существенным **снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях** (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6–0,68)¹

Эффективность ЭСП снижается²:

- при недостатке в организме железа, фолиевой кислоты или витамина B12
- при наличии сопутствующих инфекционных заболеваний, симптомов воспаления
- скрытой кровопотери
- гемолиза
- сопутствующих гематологических заболеваний или фиброза костного мозга
- отравлении алюминием

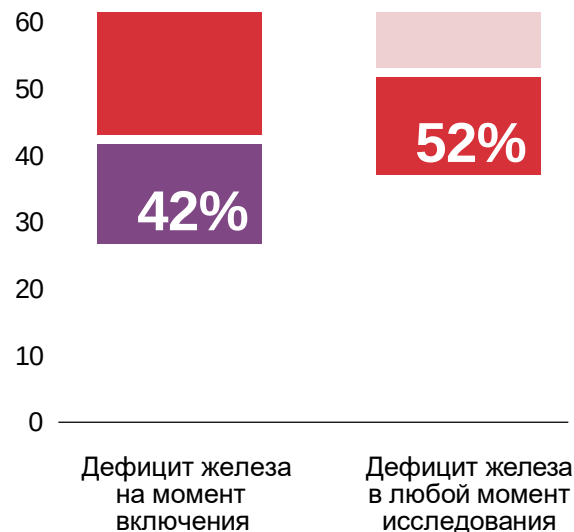
1. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях (RUSSCO)/П. В. Орлова, О. А. Гладков, С. И. Кутукова, М. В. Копп, И. А. Королева, В. Б. Ларионова, В. М. Моисеенко, И. В. Поддубная, В. В. Птушкин- 2022

2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a43c61a9-d9ba-403a-b2b6-03277d63dd87 - ИПП

Эритропоэтины приводят к развитию дефицита железа

- Мультицентровое исследование (n=481)
- **АИХ (Hb < 11 г/дл): 87,5%** при солидном раке из них **54,4% метастатические опухоли**
- Ферритин < 100 ng/ml
- TSAT < 20%

На фоне терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами почти у половины пациентов отмечается дефицит железа



Назначение эритропоэтина ведет к **резкому увеличению потребности** организма в железе.

Для достижения оптимального ответа на **ЭСП** следует обеспечить адекватные запасы железа с введением при необходимости дополнительного приема препаратов железа

Спасибо за внимание!

