

Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака

М.Н. Хагажеева^{1✉}, khagazheeva.madina@mail.ru, А.В. Снеговой², В.Н. Блиндарь¹, А.М. Келеметов³, Н.М. Старостин⁴, З.З. Таашева⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1

³ Клиника АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁵ Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, АО Группа компаний «Медси»; 143442, Россия, Московская область, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1

Резюме

Введение. Анемический синдром – распространенное заболевание, снижающее качество и уменьшающее продолжительность жизни онкологических пациентов. Профилактика, своевременная диагностика и эффективное лечение анемии статистически значимо связаны с благоприятным клиническим исходом лечения пациентов, а также способствуют лучшей переносимости противоопухолевой терапии.

Цель. Оценить эффективность применения пероральных препаратов железа и парентерального применения эпоэтина альфа у больных раком молочной железы и колоректальным раком, страдающих железодефицитной анемией (ЖДА) или функциональным дефицитом железа (ФДЖ), улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения, а также качества жизни пациентов с раком молочной железы и колоректальным раком.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 133 пациентов, получавших специфическую противоопухолевую терапию с 2017 по 2020 г. (численность валидационной группы – 68 чел., контрольной – 65 чел.) по поводу рака молочной железы или колоректального рака, страдающих анемией. В зависимости от формы анемии пациентам назначалась соответствующая терапия – пероральные препараты железа в комбинации с эпоэтином альфа либо эпоэтин альфа в монотерапии. Эффективность терапии оценивалась по уровню гемоглобина крови. Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики.

Результаты. При медиане наблюдения 61,2 мес. исследуемые группы не имели статистических различий по показателю общей выживаемости ($p > 0,05$). Однако группа пациентов с ЖДА, получавшая терапию для коррекции анемического синдрома, и группа с ФДЖ без адекватной терапии достоверно различались по показателю 5-летней общей выживаемости (93,5 и 69,6% соответственно; $p = 0,02$). Достоверных различий по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости также зафиксировано не было ($p > 0,05$). Однако группы пациентов с ЖДА, получающих и не получающих терапию для коррекции анемии, достоверно различались по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости (90,3 и 63,9% соответственно; $p = 0,025$). Группа пациентов с ЖДА, которым проводилась терапия для коррекции анемического синдрома, достоверно отличалась от группы пациентов с ФДЖ без терапии для коррекции анемии по показателю 5-летней общей выживаемости (90,3 и 43,6% соответственно; $p < 0,001$).

Заключение. Проведение противоанемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с ЖДА (90,3 и 63,9% при проведении и отсутствии проведения терапии соответственно; $p = 0,025$).

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, функциональный дефицит железа, эритропоэтин, эпоэтин альфа, симптоматическая терапия, профилактика анемии, препараты железа

Для цитирования: Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Блиндарь В.Н., Келеметов А.М., Старостин Н.М., Таашева З.З. Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака. *Медицинский совет.* 2023;17(11):90–99. <https://doi.org/10.21518/ms2023-228>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of anemic syndrome in patients receiving surgical and chemotherapeutic treatment for breast and colorectal cancer

Madina N. Khagazheeva^{1✉}, khagazheeva.madina@mail.ru, Anton V. Snegovoy², Valentina N. Blindar¹, Aslan M. Kelemetov³, Nikita M. Starostin⁴, Zarina Z. Taasheva⁵

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.N. Lopatkin; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

³ Clinic of JSC "Medicina"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁵ Clinical Hospital MEDSI in Otradnoye, Medsi Group of Companies JSC; 2, Bldg. 1, Otradnoye, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143442, Russia

Abstract

Introduction. Anemia syndrome is a common disease that reduces the quality and life expectancy of cancer patients. Prevention, timely diagnosis and effective treatment of anemia are statistically significantly associated with a favorable clinical outcome of the treatment of patients, and also contributes to better tolerability of anticancer therapy.

Aim. Evaluation of the effectiveness of oral iron preparations and parenteral use of erythropoietin-alpha in patients with breast cancer and colorectal cancer, iron deficiency anemia or severe iron deficiency, immediate and long-term results of treatment, as well as the quality of life of patients with breast cancer and colorectal cancer.

Materials and methods. A retrospective analysis of the material from the Blokhin National Medical Research Center of Oncology, involved 133 patients (validation group 68 people, control group – 65 people), patients with breast cancer or colorectal cancer, suffering from anemia. Depending on the form of anemia, patients were prescribed therapy – oral iron preparations with epoetin alfa in combination or in monotherapy. The effectiveness of therapy was assessed by the rate of blood hemoglobin. Analysis and statistical processing of results using IBM SPSS Statistics 26.0. Survival analysis was carried out using the Kaplan-Meier method. Descriptive statistics methods are used to analyze socio-demographic and traditional patients.

Results. With a median follow-up of 61.2 months, the exclusion groups did not have significant differences in overall survival ($p > 0.05$). However, the group of patients with IDA who received therapy to correct the anemic syndrome and the group with FDA without adequate therapy had a greater significance in terms of 5-year OS (93.5 and 69.6%, respectively; $p = 0.02$). There were also no significant values for the 5-year DFS indicator ($p > 0.05$). However, the groups of patients with IDA who received and did not receive therapy to correct anemia probably made a big difference in terms of 5-year DFS (90.3 and 63.9%, respectively; $p = 0.025$). The group of patients with IDA treated with anemia to correct anemic syndrome clearly differed from the group of patients with FDA without therapy to correct anemia in terms of 5-year OS (90.3 and 43.6%, respectively; $p < 0.001$).

Conclusions. Carrying out antianemic therapy can significantly increase the 5-year relapse-free survival in patients with iron deficiency anemia (90.3 and 63.9%, with and without therapy, respectively; $p = 0.025$).

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, functional iron deficiency, erythropoietin, epoetin alfa, symptomatic therapy, anemia prevention, iron preparations

For citation: Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Blindar V.N., Kelemetov A.M., Starostin N.M., Taasheva Z.Z. Treatment of anemic syndrome in patients receiving surgical and chemotherapeutic treatment for breast and colorectal cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):90–99. <https://doi.org/10.21518/ms2023-228>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является одним из самых частых состояний, встречающихся при злокачественных новообразованиях. Данное заболевание имеется у 30–90% пациентов со злокачественной опухолью. По данным крупного исследования L. Merlini et al., в которое вошли 1412 пациентов (80% имели солидные опухоли и 20% – опухоли кроветворной системы) было показано, что анемия различной степени тяжести определялась у 32% пациентов (95% доверительный интервал (ДИ) 29,4–34,2%). Наиболее часто анемия встречалась при колоректальном раке, раке молочной железы и раке легкого [1–4]. Частота встречаемости анемии при злокачественных новообразованиях зависит

от ряда факторов, а именно типа злокачественного новообразования, распространенности опухолевого заболевания (размер первичной опухоли, наличие и количество регионарных и отдаленных метастазов), типа проводимого лечения, пола и возраста пациента, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, а также эффективности проведения поддерживающей терапии.

Анемия, возникающая у пациентов с инфекцией, воспалением, неоплазиями и продолжающаяся более 1–2 мес., обозначается как анемия хронических заболеваний (АХЗ). По распространенности АХЗ онкологических больных занимает второе место среди всех анемий. Этот синдром обусловлен как спецификой основного заболевания, так и проводимой терапией [5–13]. В плане

диагностики и лечения важно дифференцировать железодефицитную анемию (ЖДА) от перераспределительно-го дефицита железа при АХЗ. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Аутоиммунная дисрегуляция, вызванная злокачественным новообразованием, приводит к увеличению выработки цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и ИЛ-1), которые нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЭПО) – ключевого гормона для эритропоэза [14–19].

Лечение АХЗ представляет сложную задачу. Достигновения в понимании патофизиологии АХЗ позволили определить основные подходы к ее терапии: лечение основного заболевания, использование агентов, усиливающих эритропоэз (рекомбинантные ЭПО), и доступность железа [20–22].

Рекомбинантные ЭПО получили первое одобрение для терапии анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. В 1993 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) также одобрило их для лечения анемии у онкологических больных. В настоящее время доступны различные препараты рекомбинантных ЭПО короткого и длительного действия: г-НУЕРО α , г-НУЕРО β и дарбопоедин α . Рекомбинантные ЭПО являются биологически и фармакологически активными при введении внутривенно, внутривенно, но особенно подкожно. Стандартный терапевтический режим составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю для г-НУЕРО α , или 40 000 МЕ один раз в неделю для г-НУЕРО α [23–30].

Цель – оценить эффективность применения эпоэтина альфа и препаратов железа у больных раком молочной железы или колоректальным раком, страдающих анемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 133 пациента, которых разделили на 2 группы. В первую группу вошли 68 чел., из них у 34 пациентов исходно анемия 1–2-й степени, у 34 – нормальный уровень гемоглобина, но у 13 пациентов была диагностирована латентная стадия дефицита железа. Во вторую группу включены 65 пациентов, из них у 32 пациентов исходно анемия 1–2-й степени, у 33 – нормальный уровень гемоглобина, но у 12 чел. – латентная стадия дефицита железа. В зависимости от формы анемии пациентам назначалась соответствующая терапия – пероральные препараты железа в комбинации с эпоэтином альфа либо эпоэтин альфа в монотерапии. Эффективность терапии оценивалась по уровню гемоглобина крови. Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики. Подробная характеристика пациентов, включенных в работу, приведена в *табл. 1*.

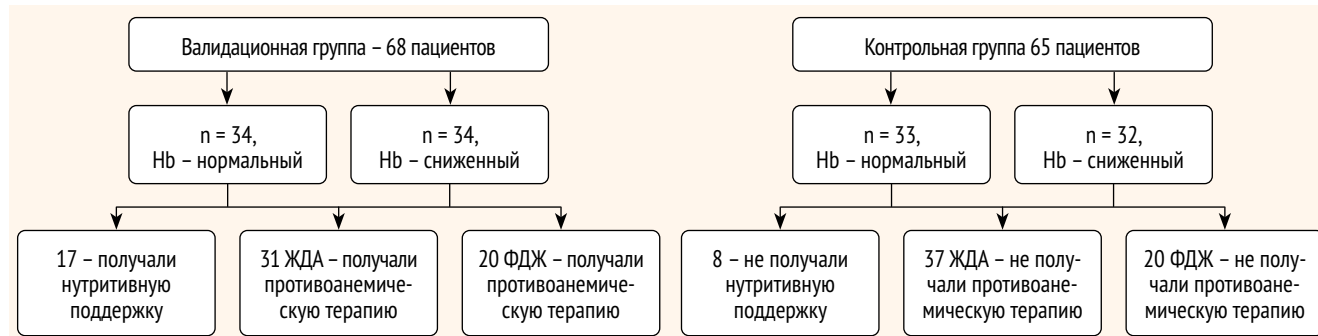
Всего было сформировано 6 групп пациентов (*рис. 1*). В 1-ю группу вошли пациенты с отсутствием анемии (имели исходно нормальный уровень гемоглобина), у которых анемия не развивалась на фоне химиотерапии (ХТ), эта

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов в зависимости от наличия анемии исходно и ее развития на фоне химиотерапии, n (%)
● **Table 1.** Characteristics of patient groups depending on the initial presence and development of anemia during chemotherapy, n (%)

Характеристика	Без анемии (получали нутритивную поддержку), n = 17	Без анемии (не получали нутритивную поддержку), n = 8	ЖДА, получали терапию, n = 31	ЖДА, не получали терапию, n = 37	ФДЖ, получали терапию, n = 20	ФДЖ, не получали терапию, n = 20	p
Пол: • женский; • мужской	16 (94,1%); 1 (5,9%)	7 (87,5%); 1 (12,5%)	29 (93,5%); 2 (6,5%)	31 (83,8%); 6 (16,2%)	17 (85,0%); 3 (15,0%)	15 (75,0%); 5 (25,0%)	0,454
Возраст: • <30 лет; • 30–50 лет; • 50–70 лет; • >70 лет	2 (11,8%); 10 (58,8%); 5 (29,4%); 0 (0%)	0 (0%); 2 (25,0%); 6 (75,0%); 0 (0%)	3 (9,7%); 9 (29,0%); 16 (51,6%); 3 (9,7%)	3 (8,1%); 6 (16,2%); 24 (64,9%); 4 (10,8%)	0 (0%); 7 (35,0%); 12 (60,0%); 1 (5,0%)	0 (0%); 3 (15,0%); 9 (45,0%); 8 (40,0%)	0,003
Диагноз: • КРР; • РМЖ, люминальный Б Her2neu-негативный; • РМЖ, люминальный Б Her2neu-позитивный; • РМЖ, базальноподобный или трижды негативный	7 (41,2%); 6 (35,3%); 1 (5,9%); 3 (17,6%)	1 (12,5%); 6 (75,0%); 0 (0%); 1 (12,5%)	11 (35,5%); 15 (48,4%); 1 (3,2%); 4 (12,9%)	17 (45,9%); 12 (32,4%); 4 (10,8%); 4 (10,8%)	5 (25,0%); 6 (30,0%); 5 (25,0%); 4 (20,0%)	11 (55,0%); 4 (20,0%); 1 (5,0%); 4 (20,0%)	0,167
Клиническая стадия: • II; • III; • IV	9 (52,9%); 8 (47,1%); 0 (0%)	4 (50,0%); 4 (50,0%); 0 (0%)	12 (38,7%); 19 (61,3%); 0 (0%)	6 (16,2%); 30 (81,1%); 1 (2,7%)	6 (30,0%); 14 (70,0%); 0 (0%)	1 (5,0%); 16 (80,0%); 3 (15,0%)	0,003
Степень дифференцировки: • G-2; • G-3	17 (100%); 0 (0%)	7 (87,5%); 1 (12,5%)	27 (87,1%); 4 (12,9%)	34 (91,9%); 3 (8,1%)	15 (75,0%); 5 (25,0%)	14 (70,0%); 6 (30,0%)	0,076

Примечание. ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа; КРР – колоректальный рак; РМЖ – рак молочной железы.

● **Рисунок 1.** Схема набора пациентов в группы исследования
● **Figure 1.** Scheme of enrollment of patients in the study group



ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

группа получала нутритивную поддержку. Во 2-ю группу включили пациентов без анемии (с исходно нормальным уровнем гемоглобина), у которых анемия не развивалась на фоне ХТ, эта группа не получала нутритивную поддержку. В 3-ю группу включили пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (анемии не было после завершения ХТ, так как пациенты получали лечение для ее устранения). В 4-ю группу вошли пациенты с ЖДА, не получавшие адекватную терапию (в основном применяли перорально железо, либо переливание крови, либо позднее начало внутривенного введения железа). В 5-ю группу включили пациентов с функциональным дефицитом железа (ФДЖ), получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (анемии 2–3-й степени не было после завершения ХТ, так как пациенты получали лечение для устранения анемии). В 6-ю группу вошли пациенты с ФДЖ, не получавшие адекватную терапию (в основном применяли перорально железо либо переливание крови).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, отмечается значительная вариабельность уровня гемоглобина (рис. 2). Исходно данный показатель был значительно ниже нормы (медиана – 10,5 г/дл), однако в конце периода наблюдения концентрация гемоглобина была в пределах нормы (медиана после завершения лечения – 12,2 г/дл). Это указывает на эффективность проводимой антианемической терапии данной группе пациентов.

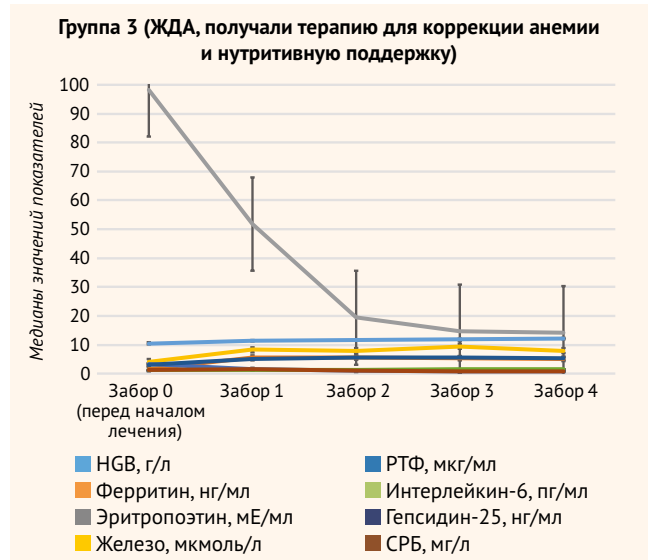
Для наглядности рассмотрения динамики уровней показателей анализа крови мы представили график без указания медиан значений концентрации ЭПО (рис. 3).

При наличии у пациентов ЖДА и отсутствии адекватной противоанемической терапии наблюдались закономерности, отраженные на рис. 4. Уровень гемоглобина был ниже нормы исходно (медиана – 11,4 г/дл), благодаря чему пациенты и были объединены в данную группу, а с началом противоопухолевого лечения показатель продолжал снижаться.

Для наглядности рассмотрения динамики уровней показателей анализа крови мы представили график без указания медиан значений концентрации ЭПО (рис. 5).

● **Рисунок 2.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения противоопухолевой терапии у пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку

● **Figure 2.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during anticancer therapy in patients with IDA who received therapy to correct anemia and nutritional support



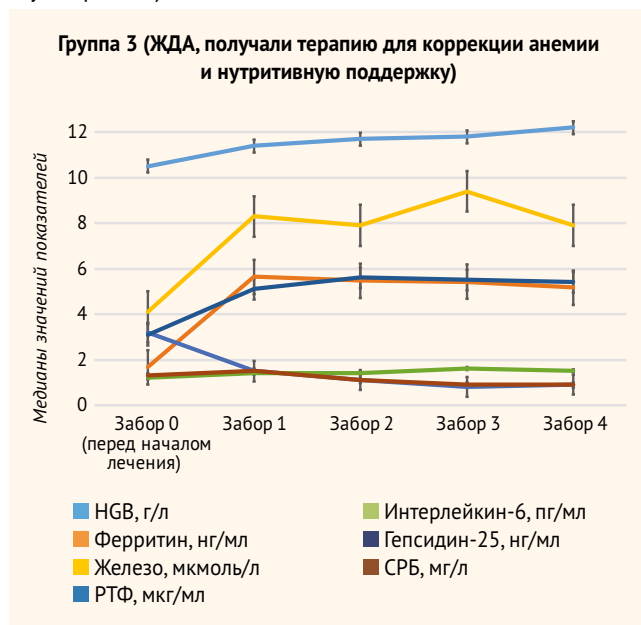
Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

В группе пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, уровень гемоглобина был исходно снижен (медиана – 10,35 г/дл), однако в связи с проводимым лечением к концу периода наблюдения повысился до нормальных значений (медиана после завершения противоопухолевой терапии – 12,2 г/дл) (рис. 6). Это указывает на эффективность проводимой в данной группе терапии для коррекции анемии и нутритивной поддержки.

Анализ показателей крови группы пациентов с ФДЖ, которым не проводилась адекватная терапия, выявил исходно пониженный уровень гемоглобина (медиана – 10,75 г/дл), который продолжал снижаться с каждым следующим курсом ХТ, что связано с отсутствием проведения адекватной противоанемической терапии в данной группе пациентов (рис. 7).

● **Рисунок 3.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения противоопухолевой терапии у пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (без указания эритропоэтина)

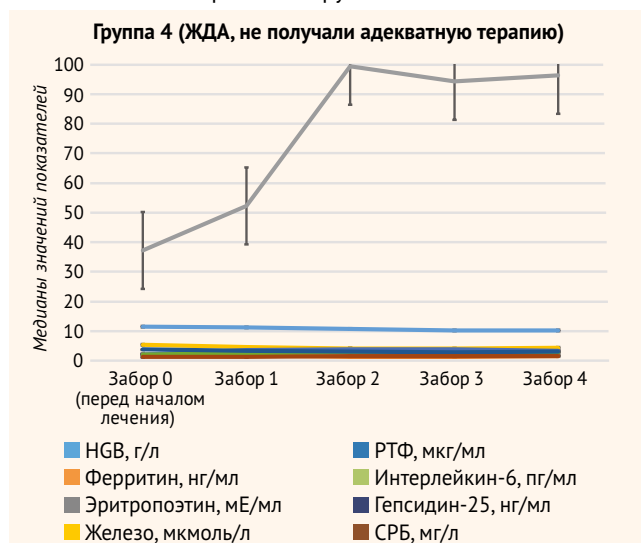
● **Figure 3.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during anticancer therapy in patients with IDA who received therapy to correct anemia and nutritional support (without erythropoietin)



Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

● **Рисунок 4.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ЖДА, не получавших адекватную терапию

● **Figure 4.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with IDA who did not receive adequate therapy



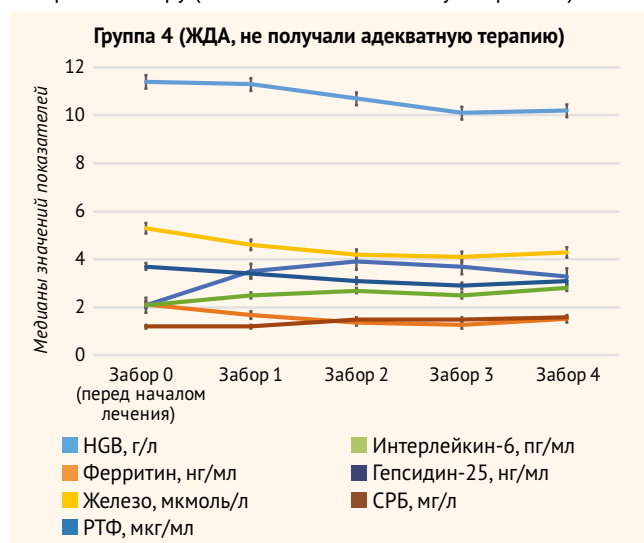
Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

Был проведен анализ приверженности противоопухолевому лечению у пациентов, получающих и не получающих противоанемическую терапию. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией зарегистрировано у 11% пациентов, получивших антианемическую терапию. Редукция дозы ХТ в связи с анемией отмечена у 15% пациентов данной группы. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией у пациентов, не получивших противоанемическую терапию, достигло 49%, а редукция дозы ХТ в связи с анемией потребовалась 37% пациентов. Это позволяет сделать следующий вывод: проведение антианемической терапии достоверно повышает приверженность пациентов к противоопухолевому лечению, снижает частоту редукции доз химиопрепаратов, повышает дозоинтенсивность ХТ вследствие меньшей потребности в увеличении интервалов между курсами. Данные представлены на рис. 8.

Среди исследуемых пациентов были те, кто получал хирургическое лечение по поводу основного заболевания. Отмечено, что у больных как ЖДА, так и ФДЖ, не получавших противоанемическую терапию, количество койко-дней, проведенных в хирургическом отделении стационара, было больше (рис. 9). Так, медиана количества койко-дней у больных ЖДА, получивших антианемическую терапию, составила 8 дней, в то время как этот же показатель у пациентов, которым соответствующее лечение назначено не было, составил 13 койко-дней. Схожая тенденция отмечается у больных ФДЖ: медиана нахождения в стационаре после операции при отсутствии противоанемической терапии – 15 дней, а при ее наличии – 10 дней.

● **Рисунок 5.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ЖДА, не получавших адекватную терапию (без указания эритропоэтина)

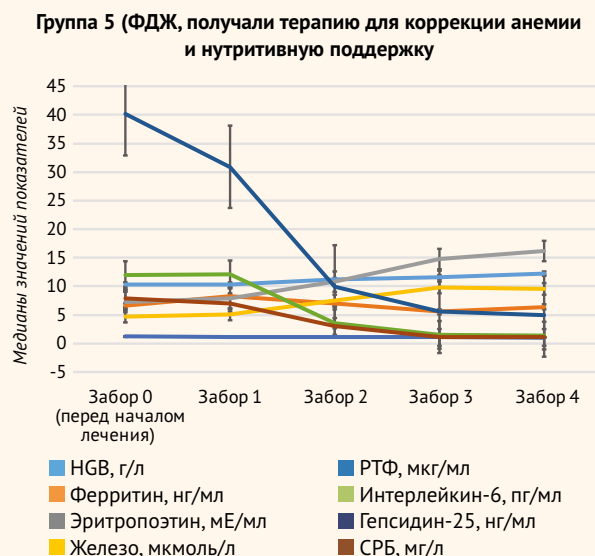
● **Figure 5.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with IDA who did not receive adequate therapy (without indication of erythropoietin)



Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

● **Рисунок 6.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку

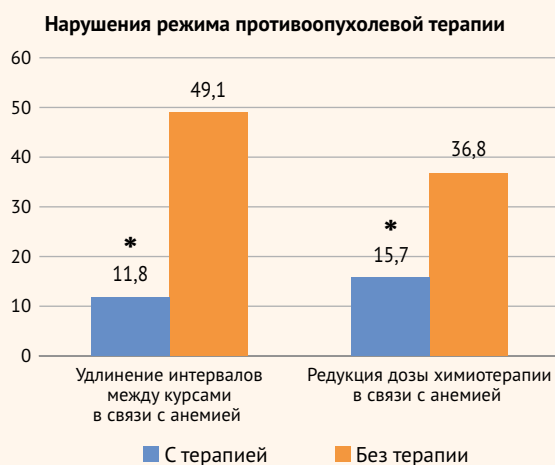
● **Figure 6.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with FAD who received therapy to correct anemia and nutritional support



Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

● **Рисунок 8.** Частота нарушений режима противоопухолевой терапии в зависимости от получения антианемической терапии

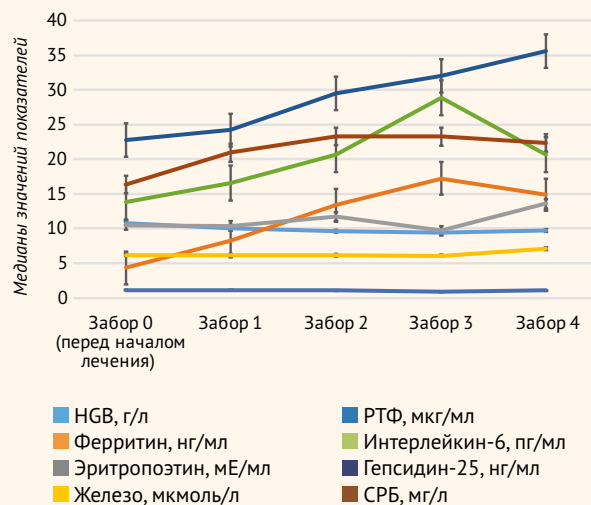
● **Figure 8.** Frequency of violations of the anticancer therapy regimen depending on the receipt of antianemic therapy



Одним из наиболее важных выводов исследования является снижение частоты гемотрансфузий в течение противоопухолевой терапии или хирургического лечения у пациентов, получивших необходимый объем антианемической терапии (рис. 10). Особенно ярко этот показатель отличается в группе больных ФДЖ: при получении ЭПО частота гемотрансфузий была равна 0%, в то время как без их применения переливание эритроцитарной массы потребовалось 60% пациентов.

● **Рисунок 7.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ФДЖ, не получавших адекватную терапию

● **Figure 7.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with FAD who did not receive adequate therapy



Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

● **Рисунок 9.** Медиана количества дней нахождения в стационаре после хирургического лечения в зависимости от получения противоанемической терапии

● **Figure 9.** Median number of days in the hospital after surgical treatment, depending on the receipt of antianemic therapy



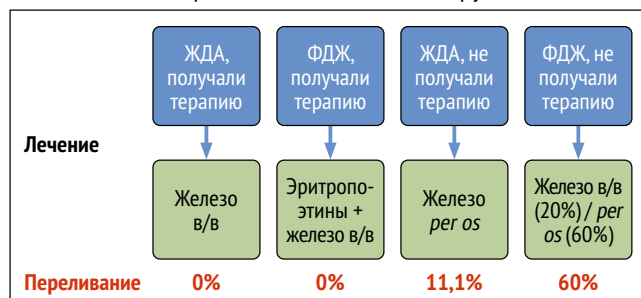
ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение антианемической терапии больным злокачественными новообразованиями молочной железы и колоректальным раком в процессе противоопухолевого лекарственного лечения позволило сократить частоту непосредственных побочных эффектов ХТ (рис. 11). Так, в группе пациентов, получивших соответствующую антианемическую терапию, частота тахикардии составила

● **Рисунок 10.** Частота гемотрансфузий у пациентов в процессе хирургического лечения до начала химиотерапии с анемией 2-й степени по критериям CTCAE v.5.0 в зависимости от объема предшествовавшей антианемической терапии

● **Figure 10.** The frequency of blood transfusions in patients undergoing surgical treatment before the start of chemotherapy with grade 2 anemia according to CTCAE v. 5.0, depending on the amount of previous antianemic therapy

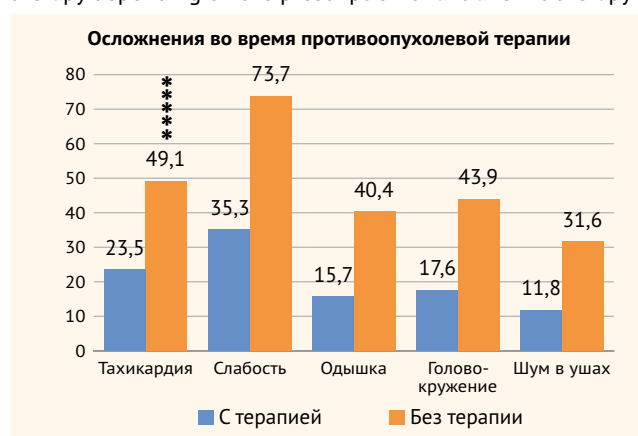


ЖДА – железodefицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

23%, слабости – 36%, одышки – 16%, головокружения – 18%, шума в ушах – 11%. Те же симптомы у пациентов, не получивших противоанемическое лечение, зафиксированы со следующей частотой: тахикардия – 49%, слабость – 73%, одышка – 39%, головокружение – 43%, шум в ушах – 30%. Это демонстрирует факт улучшения качества жизни пациентов, получавших показанную им терапию, что является одним из главных факторов,

● **Рисунок 11.** Частота осложнений противоопухолевой терапии в зависимости от назначения антианемической терапии

● **Figure 11.** The frequency of complications of anticancer therapy depending on the prescription of antianemic therapy

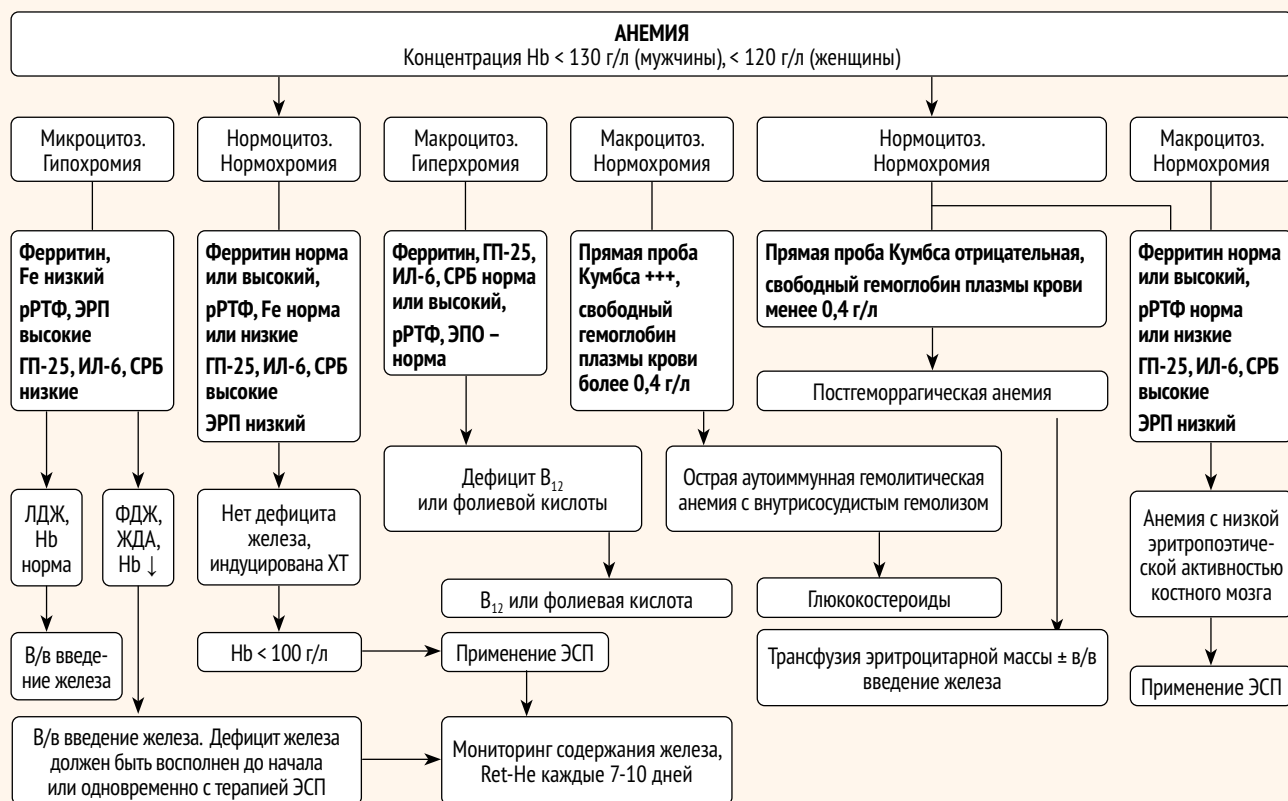


убеждающих в необходимости коррекции явлений анемии у больных злокачественными новообразованиями.

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм лечения больных злокачественными новообразованиями, страдающих анемией (рис. 12). Применяемые методы лечения варьируют в зависимости от клинко-лабораторной картины анемии, ее этиологии и патогенеза.

● **Рисунок 12.** Алгоритм лечения анемии при злокачественных новообразованиях в зависимости от лабораторных данных общего анализа крови

● **Figure 12.** Algorithm for the treatment of anemia in malignant neoplasms, depending on the laboratory data of the general blood test



Hb – гемоглобин; рРТФ – растворимые рецепторы трансферрина; ЛДЖ – латентный дефицит железа; ЖДА – железodefицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа; ГП-25 – гепсидин-25; ИЛ-6 – интерлейкин-6; СРБ – С-реактивный белок; ХТ – химиотерапия; ЭСП – эритропоэстимулирующие препараты.

Исследуемые группы не имели статистических различий по показателю общей выживаемости (ОВ); $p > 0,05$ (рис. 13). Однако при сравнении 5-летней ОВ в группе пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку, и группы пациентов с ФДЖ без антианемической терапии ОВ составила 94,1% в сравнении с 69,6% соответственно; $p = 0,05$. Кроме этого, группа пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемического синдрома, и группа с ФДЖ без адекватной терапии также достоверно различались по показателю 5-летней ОВ – 93,5 и 69,6% соответственно; $p = 0,02$.

В работе мы выделили факторы, потенциально способные влиять на ОВ. Это были возраст, локализация злокачественного новообразования в толстой или прямой кишке, уровень гемоглобина, ИЛ-6, гепсидина-25, С-реактивного белка (СРБ). Для оценки влияния на ОВ этих факторов мы провели многофакторный анализ, результаты которого показаны в табл. 2.

При многофакторном анализе ни один из изучаемых факторов не продемонстрировал достоверного влияния на ОВ ($p > 0,05$).

5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе пациентов без анемии, получающих нутритивную поддержку, составила 94,1%, что достоверно отличалось от БРВ пациентов с ЖДА без антианемической терапии – 63,9% ($p = 0,033$) и пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии, – 64,0% ($p = 0,033$), а также пациентов с ФДЖ без адекватной терапии – 43,6%; $p < 0,001$ (рис. 14). В группе без анемии с отсутствием нутритивной поддержки БРВ составила 87,5% в сравнении с группой ФДЖ без противоанемической терапии – 43,6% ($p = 0,034$). Группы пациентов с ЖДА, получавших и не получавших терапию для коррекции анемии, также достоверно различались по показателю 5-летней БРВ – 90,3 и 63,9% соответственно; $p = 0,025$.

При анализе данных мы выделили факторы, потенциально способные влиять на БРВ. Это была локализация опухоли в толстой или прямой кишке, уровень ЭПО, ИЛ-6, гепсидина-25, СРБ. Для оценки их влияния на БРВ проведен многофакторный анализ, результаты которого представлены в табл. 3.

При многофакторном анализе только уровень ИЛ-6 (относительный риск (ОР) 1,079; 95% ДИ 1,007–1,157;

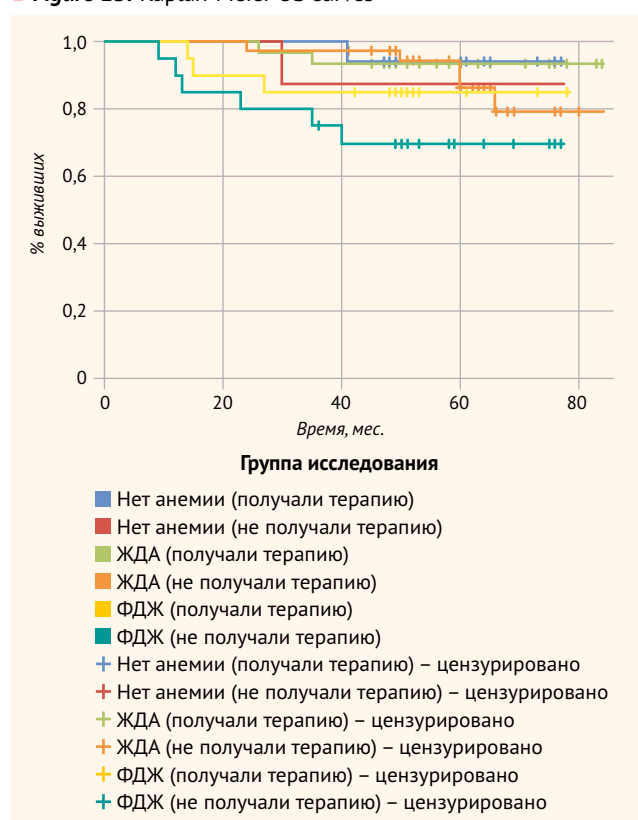
● **Таблица 2.** Многофакторный регрессионный анализ влияния различных факторов на общую выживаемость

● **Table 2.** Influence of factors on overall survival - multivariate regression analysis

Фактор	p	ОР	95% ДИ
Возраст	0,314	1,026	0,976–1,077
Колоректальный рак	0,076	0,385	0,134–1,107
Гемоглобин, г/л	0,490	1,164	0,759–1,776
Интерлейкин-6, пг/мл	0,285	1,061	0,952–1,184
Гепсидин-25, нг/мл	0,627	1,012	0,963–1,064
С-реактивный белок, мг/л	0,738	1,013	0,938–1,094

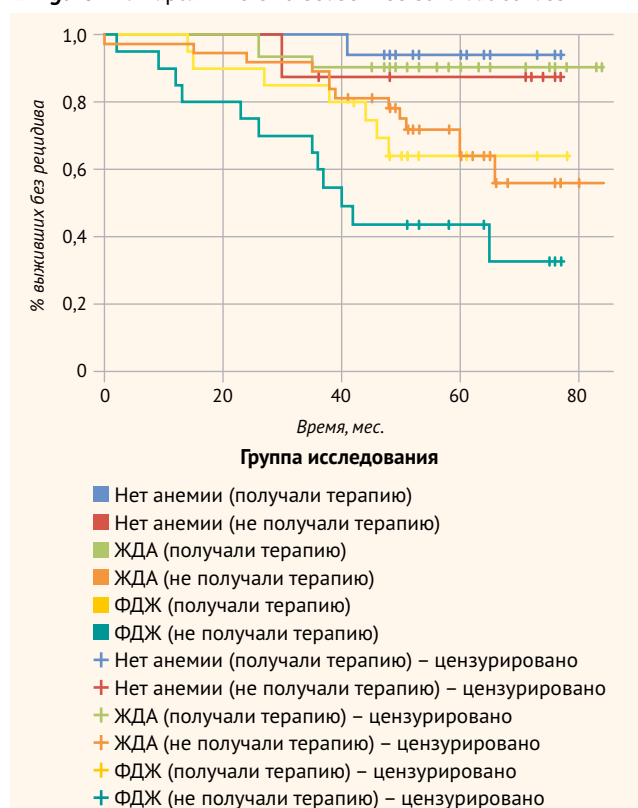
Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

● **Рисунок 13.** Кривые общей выживаемости Каплана – Майера
● **Figure 13.** Kaplan-Meier OS curves



ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

● **Рисунок 14.** Кривые безрецидивной выживаемости Каплана – Майера
● **Figure 14.** Kaplan-Meier disease-free survival curves



ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

● **Таблица 3.** Многофакторный регрессионный анализ влияния различных факторов на безрецидивную выживаемость
 ● **Table 3.** Influence of factors on disease-free survival – multivariate regression analysis

Фактор	p	ОР	95% ДИ
Гепсидин-25, нг/мл	0,884	1,003	0,968–1,038
С-реактивный белок, мг/л	0,767	0,991	0,935–1,051
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,330	0,994	0,982–1,006
Интерлейкин-6, пг/мл	0,031	1,079	1,007–1,157
Колоректальный рак	0,009	0,405	0,206–0,795

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

$p = 0,031$) и локализация новообразования в толстой или прямой кишке (ОР 0,405; 95% ДИ 0,206–0,795; $p = 0,009$) сохраняли достоверное влияние на БРВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение противоанемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с ЖДА, ФДЖ. Кроме того, своевременное назначение антианемических препаратов позволяет улучшить качество жизни пациентов и переносимость противоопухолевого лечения, соблюсти дозоинтенсивность ХТ, сократить пребывание пациента в стационаре и снизить частоту гемотрансфузий. Следует рекомендовать противоанемическую терапию с целью профилактики и лечения анемии у пациентов, получающих хирургическое лечение, неоадьювантную и адьювантную ХТ.



Поступила / Received 29.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- Roy C.N. Anemia of inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;(1):276–280. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.276>.
- Madeddu C., Gramignano G., Astara G., Demontis R., Sanna E., Atzeni V., Macciò A. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol*. 2018;9:1294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01294>.
- Merlini L., Carteni G., Iacobelli S., Stelitano C., Airolidi M., Balcke P. et al. Anemia prevalence and treatment practice in patients with non-myeloid tumors receiving chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2013;5:205–214. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S45236>.
- Naoum F.A. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):325–330. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.05.009>.
- Finberg K.E., Heeney M.M., Campagna D.R., Aydinok Y., Pearson H.A., Hartman K.R. et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40(5):569–571. <https://doi.org/10.1038/ng.130>.
- Natalucci V., Virgili E., Calcagnoli F., Valli G., Agostini D., Zeppa S.D. et al. Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions. *Nutrients*. 2021;13(2):482. <https://doi.org/10.3390/nu13020482>.
- Testa U. Recent developments in the understanding of iron metabolism. *Hematol J*. 2002;3(2):63–89. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200163>.
- Brugnara C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol*. 2006;28(5):303–308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00812.x>.
- Busti F., Marchi G., Ugolini S., Castagna A., Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):94. <https://doi.org/10.3390/ph11040094>.
- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegård G., Bokemeyer C., Gascón P. 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(15):2293–2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>.
- Thomas M.R., Scully M. How I treat microangiopathic hemolytic anemia in patients with cancer. *Blood*. 2021;137(10):1310–1317. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003810>.
- Birgegård G., Aapro M.S., Bokemeyer C., Dicato M., Drings P., Hornedo J. et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68(Suppl. 1):3–11. <https://doi.org/10.1159/000083128>.
- Schwartz R.N. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(3 Suppl. 2):S5–S30. <https://doi.org/10.2146/ajhp060601>.
- Crawford J., Cella D., Cleeland C.S., Cremieux P.Y., Demetri G.D., Sarokhan B.J. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95(4):888–895. <https://doi.org/10.1002/cncr.10763>.
- Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7806–7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.M00892200>.
- Pigeon C., Ilyin G., Coursaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Loréal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811–7819. <https://doi.org/10.1074/jbc.M00892300>.
- Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.L., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100(10):3776–3781. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1260>.
- Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461–2463. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI20945>.
- Kader A.S., Lim J.T., Berthelet E., Petersen R., Ludgate D., Truong P.T. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(5):492–497. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000264177.66369.18>.
- Détivaud L., Nemeth E., Boudjema K., Turlin B., Troade M.B., Leroyer P. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood*. 2005;106(2):746–748. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4855>.
- Macciò A., Madeddu C., Massa D., Mudu M.C., Lusso M.R., Gramignano G. et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood*. 2005;106(1):362–367. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0160>.
- Schaer D.J., Buehler P.W., Alayash A.I., Belcher J.D., Vercellotti G.M. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood*. 2013;121(8):1276–1284. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-451229>.
- Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010;115(17):3616–3624. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245977>.
- Baker R.D., Greer F.R. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–1050. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2576>.
- Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P., Seidenfeld J., Arcasoy M.O., Spivak J.L. et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4996–5010. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.2201>.
- Xu H., Xu L., Page J.H., Cannavale K., Sattayapiwat O., Rodriguez R., Chao C. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010–2013. *Clin Epidemiol*. 2016;8:61–71. <https://doi.org/10.2147/CLEPS89480>.
- Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):203–212. <https://doi.org/10.1002/ajh.23628>.
- Hashemi S.M., Mashhadi M.A., Mohammadi M., Ebrahimi M., Allahyari A. Absolute and Functional Iron Deficiency Anemia among Different Tumors in Cancer Patients in South Part of Iran, 2014. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;12(3):192–198. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28989585/>.
- Estiri M., Estiri B., Fallah A., Aghazadeh M., Sedaqati A., Abdollahi A. et al. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells Expressing Erythropoietin on Cancer-Related Anemia in Mice Model. *Curr Gene Ther*. 2022;22(5):406–416. <https://doi.org/10.2174/156652322666220405134136>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.Н. Хагажеева**
 Концепция и дизайн исследования – **М.Н. Хагажеева, З.З. Таашева**
 Написание текста – **М.Н. Хагажеева, Н.М. Старостин**
 Сбор и обработка материала – **В.Н. Блиндарь, М.Н. Хагажеева**
 Обзор литературы – **М.Н. Хагажеева, Н.М. Старостин**
 Перевод на английский язык – **Н.М. Старостин, З.З. Таашева**
 Анализ материала – **А.В. Снеговой, М.Н. Хагажеева**
 Статистическая обработка – **М.Н. Хагажеева**
 Редактирование – **А.М. Келеметов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Снеговой, М.Н. Хагажеева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Madina N. Khagazheeva**
 Study concept and design – **Madina N. Khagazheeva, Zarina Z. Taasheva**
 Text development – **Madina N. Khagazheeva, Nikita M. Starostin**
 Collection and processing of material – **Valentina N. Blindar, Madina N. Khagazheeva**
 Literature review – **Madina N. Khagazheeva, Nikita M. Starostin**
 Translation into English – **Nikita M. Starostin, Zarina Z. Taasheva**
 Material analysis – **Anton V. Snegovoy, Madina N. Khagazheeva**
 Statistical processing – **Madina N. Khagazheeva**
 Editing – **Aslan M. Kelemetov**
 Approval of the final version of the article – **Anton V. Snegovoy, Madina N. Khagazheeva**

Информация об авторах:

Хагажеева Мадина Назировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru
Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>; drsneg@gmail.com
Блиндарь Валентина Николаевна, д.б.н., научный консультант клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>; bld51@list.ru
Келеметов Аслан Михайлович, врач-онколог, Клиника АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; kelemetov1989@mail.ru
Старостин Никита Максимович, врач-ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru
Таашева Зарина Зауровна, врач-химиотерапевт, Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, АО Группа компаний «Медси»; 143442, Россия, Московская область, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7277-4185>; zarinataasheva@mail.ru

Information about the authors:

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Trapeznikov Scientific Research Clinical Oncological Institute, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru
Anton V. Snegovoy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.N. Lopatkin; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>; drsneg@gmail.com
Valentina N. Blindar, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Consultant of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Consultative and Diagnostic Center, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>; bld51@list.ru
Aslan M. Kelemetov, Oncologist, Clinic of JSC "Medicina"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; kelemetov1989@mail.ru
Nikita M. Starostin, Resident of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after the Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru
Zarina Z. Taasheva, Chemotherapist, Clinical Hospital MEDSI in Otradnoye, Medsi Group of Companies JSC; 2, Bldg. 1, Otradnoye, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143442, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7277-4185>; zarinataasheva@mail.ru