

Эритропоэтины (Эпостим®) в сопровождении химиолучевого лечения злокачественных опухолей у больных с анемией

В.А.Титова¹, Ю.М. Крейнина¹, А.Н. Шипилова¹, Л.Н. Шевченко¹, В.Ю. Петровский¹, И.В. Осе²,
Т.Ф. Скобелева², А.В. Акимов², А.Л. Бадмаев²

¹ФГУ РНЦРР Минздравсоцразвития РФ; ²ООО «Фармапарк», Москва

Контакты: Вера Алексеевна Титова mailbox@rncrr.rssi.ru

Коррекция анемии у пациентов с солидными новообразованиями осуществляется в целях нормализации уровня гемоглобина, повышения качества жизни больных, улучшения переносимости противоопухолевой терапии. Важным этапом в лечении, позволяющим избежать выполнения многократных гемотрансфузий, стало использование в клинической практике препаратов человеческого рекомбинантного эритропоэтина. Применение препарата Эпостим® позволяет эффективно и безопасно повысить уровни гемоглобина, гематокрита и преодолеть аддитивную токсичность химио- и лучевой терапии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, химиолучевая терапия, анемия, Эпостим

Erythropoietins (Epostim®) during chemoradiotherapy for malignancies in anemic patients

V.A. Titova¹, Yu.M. Kreynina¹, A.N. Shipilova¹, L.N. Shevchenko¹, V.Yu. Petrovsky¹,
I.V. Ose², T.F. Skobeleva², A.V. Akimov², A.L. Badmayev²

¹Russian Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development; ²ООО "Pharmapark", Moscow

Anemia in female patients with solid neoplasms is corrected to normalize hemoglobin levels, to increase quality of life, and to improve antitumor therapy tolerance. The clinical application of recombinant human erythropoietin preparations has become an important treatment step that permits multiple hemotransfusions to be avoided. Epostim is effective and safe in increasing hemoglobin and packed cell volume and in overcoming the additive toxicity of chemo- and radiotherapy.

Key words: malignancies, chemoradiotherapy, anemia, Epostim

Введение

Химиолучевое лечение, включающее полирадиомодификацию 5-фторурацилом (5-ФУ) и препаратами платины на фоне динамического фракционирования дозы, расширяет показания к проведению радикального лучевого лечения у пациентов с местно-распространенными опухолями, в том числе у больных раком женской половой системы с объемом опухолевого поражения > 50 см³, и обеспечивает двукратное повышение отдаленных результатов без значительного усиления токсических проявлений [1, 2].

Однако вторичная анемия – частый спутник онкологических опухолей, нередко характеризующий хронические кровотечения или являющийся косвенным признаком лимфогематогенной диссеминации.

Анемия у онкологических больных развивается в 75% случаев [3] и бывает обусловлена самим злокачественным новообразованием или может являться следствием токсического проявления по-

лихимиотерапии (ПХТ) [4], а также характеризовать агрессивные курсы комбинированного, комплексного и радикального сочетанного лучевого лечения [1, 2].

Механизмы развития анемии представлены на рис. 1.

Коррекция анемии предусматривает воздействие, направленное прежде всего на увеличение числа эритроцитов, активацию иммунной системы и восстановление процесса утилизации железа, препараты которого дополняют лечение эритропоэтинами.

Использование неoadъювантной, адъювантной ПХТ и химиолучевого лечения с применением таксотера и препаратов платины, особенно при прогностически неблагоприятных и местно-распространенных формах опухолей, обеспечило достоверное повышение эффективности лечения пациентов с социально значимыми опухолями (рак молочной железы – РМЖ, шейки матки – РШМ и др.) [6] и способствовало снижению



Рис. 1. Механизмы развития анемии у онкологических больных [5] (ФНО – фактор некроза опухоли)

частоты возникновения рецидивов и смертности. Однако достигнутая высокая эффективность современных схем ПХТ, особенно в сочетании с другими видами специального лечения, например, с лучевой терапией (ЛТ), сопровождается определенным усилением токсичности.

Так, при РМЖ с метастазами в лимфатические узлы (ЛУ) режимы ПХТ, включающие таксотер в комбинации с доксорубицином и циклофосфаном, считаются высокоэффективными, но приводят к развитию нейтропении III–IV степени тяжести у 65,5%, фебрильной нейтропении – у 24,7%, анемии II–IV степени – у 47%, инфекционных осложнений – у 12,1% больных.

При этом у пациентов зафиксировано существенное снижение качественных характеристик жизни за счет негематологических видов токсичности – астении (11,2%), стоматитов (7,1%) и диареи (3,8%).

Явления токсичности, возникающие в том числе и при химиолучевой терапии опухолей, приводят к отсрочке проведения запланированных курсов, снижению интенсивности дозового режима химиопрепаратов и радиационных терапевтических доз, уменьшению объемов облучения, что вдвое снижает эффективность специального лечения.

Гематологические и другие виды токсичности представляют определенный риск, снижают качество жизни онкологических больных и требуют использования современных видов терапии сопровождения для их своевременной коррекции.

Применение экономически обоснованной терапии сопровождения у больных с выявленными

до назначения специального лечения гематологическими нарушениями (в частности, у пациентов с анемией) обеспечивает возможность проведения ПХТ, химиолучевой лечения и ЛТ (особенно после предшествующего цитостатического лечения) с сохранением плановых терапевтических режимов, дозовых нагрузок и сроков реализации лечения.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности использования препарата Эпостим® при лечении анемии, развившейся у больных на фоне комплексной химиолучевой и самостоятельной ЛТ злокачественных новообразований различной локализации после предшествовавших курсов ПХТ.

Материалы и методы

На базе отделения радиохирургии ФГУ РНЦРР в период с апреля 2009 г. по март 2010 г. лечение препаратом Эпостим® (международное непатентованное наименование – эпоэтин β) было проведено у 20 больных. В исследование входили преимущественно пациентки с опухолями женской половой системы со значительным местным распространением или отдаленным метастазированием, возникшим после многократных курсов ПХТ, или больные, подлежащие проведению интенсивной сочетанной ЛТ или химиолучевой лечения (рис. 2).

ПХТ проводили в неoadъювантном либо адъювантном режиме или в процессе осуществления этапного химиолучевого лечения опухолей преимущественно таксанами и препаратами платины по следующим схемам.

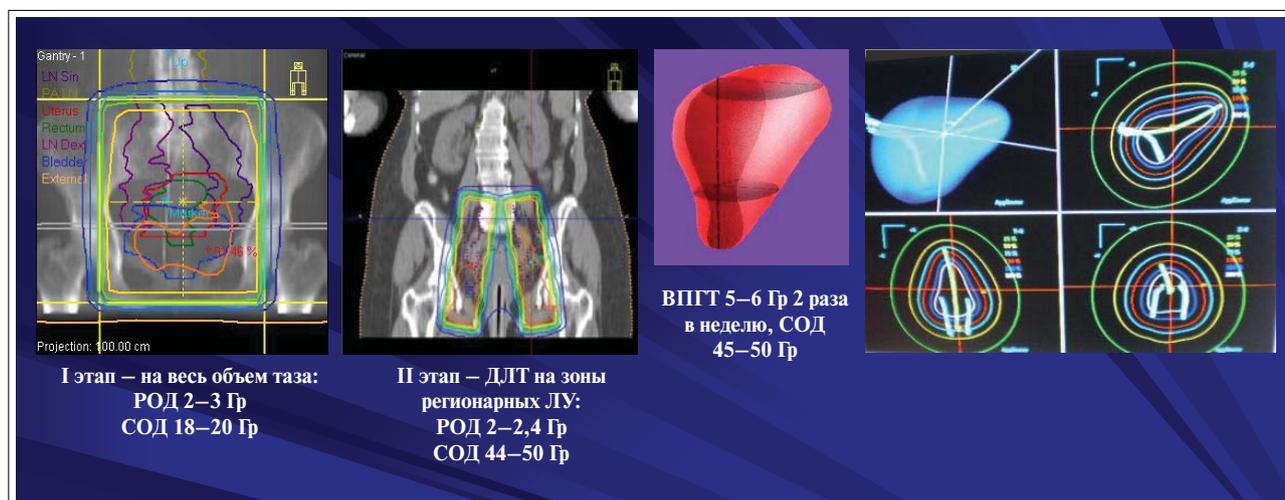


Рис. 2. Методика проведения сочетанной ЛТ рака тела матки и РШМ (дистанционная ЛТ – ДЛТ всего таза и лимфатических путей + автоматизированная внутриполостная гамма-терапия – ВПГТ (АГАТ-ВУ, «Микроселектрон»): РОД – разовая, СОД – суммарная очаговые дозы

Схема 1. TP:

– паклитаксел в дозе 135 мг/м² или доцетаксел – 75 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день;
– цисплатин – 75 мг/м² или карбоплатин АUC5 в/в в течение 2 дней.

Интервал – 3 нед.

Схема 2. PFu:

– 5-ФУ в дозе 750 мг в/в в 1–5-й дни;
– цисплатин – 75 мг/м² или карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день.

Интервал – 3 нед.

Схема 3. GemP:

– гемцитабин в дозе 800 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
– цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день.

Интервал – 3 нед.

Схема 4. CamP:

– иринотекан в дозе 180 мг/м² в/в в 1-й день;
– цисплатин – 75 мг/м² или карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день.

Интервал – 3 нед.

Критерием включения больных в исследование служило наличие у них анемии различной степени тяжести, развившейся на фоне основного заболевания или возникшей после предшествующей ПХТ у пациентов, подлежащих проведению повторных курсов адъювантной ЛТ или химиолучевого лечения. В целях осуществления коррекции анемии использовали раствор препарата Эпостим® для в/в и подкожного введения в дозировке 2000, 10 000 МЕ (ООО «Фармапарк», Россия).

Эпостим® получили 19 женщин и 1 мужчина в возрасте от 35 до 73 лет (56,9 ± 10,9 года). Распределение больных по нозологическим формам было следующим: РШМ – 14 пациентов, рак слизистой оболочки дна рта – 1 больной, рак влагалища – 1, рак вульвы – 1 и рак эндометрия – 3. Число предшествующих ЛТ курсов ПХТ варьировало в диапазоне 1–8 (в среднем 4 курса). СОД ЛТ составили 50–70 Гр.

Контроль показателей периферической крови осуществлялся 1 раз в неделю и включал исследование уровней гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, протромбинового индекса (ПИ), активированного парциального тромбинового времени (АПТВ). Биохимический анализ крови больным проводили также 1 раз в неделю с определением показателей общего билирубина, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, калия, железа, глюкозы. Осуществляли также контроль объективного состояния пациента (частота сердечных сокращений – ЧСС, артериальное давление – АД, частота дыхания – ЧД) и его самочувствия.

Больные получали Эпостим® после курсов монокимиотерапии или ПХТ (платино-таксановые режимы) либо в период проведения самостоятельной сочетанной ЛТ у пациентов с анемией II–III степени тяжести. Препарат вводился подкожно. Длительность курса и разовую дозу препарата (от 2000 до 10 000 МЕ) определяли индивидуально в зависимости от гематологических показателей крови, сопутствующих заболеваний и общего состояния больных. При уровне ферритина < 100 нг/мл в сыворотке крови пациентам дополнительно назначали препараты железа.

Критериями оценки эффективности и безопасности служили наличие положительной динамики и/или нормализация гематологических показателей, достижение целевого уровня основных показателей крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты), улучшение самочувствия больных и регистрация осложнений.

Результаты

В 6 случаях потребовалось применение различных доз препарата (от 2000 до 4000 МЕ) с числом введений от 1 до 6. Одной пациентке выполнена коррекция дозы Эпостима® в сторону ее повышения (с 2000 до 10 000 МЕ) посредством 6 введений препарата. В 13 наблюдениях больные получали препарат в разовой дозе 10 000 МЕ, число введений варьировало от 1 до 5. За время исследования курсовая доза препарата составила 2000–50 000 (в среднем $21\,404 \pm 16\,295$) МЕ. При проведении ПХТ и/или химиолучевого лечения на фоне ранее начатой терапии Эпостимом® зафиксировано кратковременное снижение гематологических показателей с последующим их восстановлением после завершения специального лечения на фоне продолжения терапии препаратом. Длительность курса терапии Эпостимом® составляла от 1 до 4 (в среднем 2) нед. У всех 20 больных достигнуто статистически достоверное увеличение целевого уровня гематологических показателей и отмечена положительная динамика контролируемых показателей (см. таблицу), что свидетельствует о выраженном специфическом действии препарата.

Как показали наши данные, уровень гемоглобина и число эритроцитов в течение первой недели лечения повышались, а в последующие 2 нед — поддерживались на достигнутом уровне.

На рис. 3 показана стабилизация уровня гемоглобина на 1-й и 2-й неделе после введения Эпостима®, аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении показателей эритроцитов.

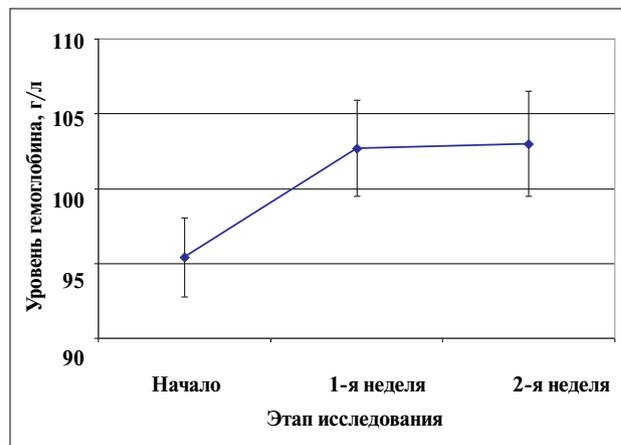


Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина у онкологических больных на фоне ЛТ при применении Эпостима®

Пять (20%) больных получили неполный курс лечения Эпостимом® в связи с завершением курса ЛТ и выпиской из стационара.

Динамика основных лабораторных показателей при лечении Эпостимом®

Показатель	Исходные данные		Первая неделя		Вторая неделя		p
	среднее*	± SD**	среднее	± SD	среднее	± SD	
Гемоглобин	96,1	12,2	103,8	14,1	104,3	15,5	< 0,001
Эритроциты	3,3	0,5	3,5	0,5	3,5	0,5	0,014
Гематокрит	0,2963	0,0289	0,3221	0,0369	0,3194	0,0441	0,002
Лейкоциты	6,5	4	6,9	4,8	7,1	4,5	0,311
Тромбоциты	232,7	107,6	249,4	150,4	232,1	101,3	0,503
Глюкоза	5,2	0,9	6,1	1,4	5,4	2	0,767
Билирубин	19	25,1	15,2	17,4	10	4,7	0,321
Общий белок	70,7	7,5	70,9	9,5	69,5	7,4	0,676
Альбумин	38,8	10,8	41,7	5,2	37,1	11,3	0,250
Калий	4,2	0,6	4,7	0,5	4,9	0,8	0,398
Креатинин	97,6	38,7	92,1	22	97,2	26,5	0,534
Мочевина	6,5	4,5	5,3	1,8	5,8	2,9	0,134
Железо	15,8	12,7	18,3	6,6	14,2	6,1	0,276
АПТВ	24,5	2,7	24,6	2,6	25,2	2,5	0,752
ПИ	93,3	20,1	90,9	20	94	19,1	0,330

*Среднее значение, **SD — стандартное отклонение.

На фоне терапии Эпостимом® проведения гемотрансфузий не потребовалось ни в одном случае, побочных эффектов не зарегистрировано.

Сравнительный анализ полученных нами результатов и накопленный в отделении опыт применения Эпостима® и препаратов-аналогов продемонстрировал их идентичную эффективность и безопасность при определенной экономической рентабельности.

Заключение

Эпостим® является эффективным препаратом в терапии вторичной анемии у пациентов со злокаче-

ственными новообразованиями, получающими химиолучевое и лучевое лечение. Применение препарата рекомендовано при проведении комплексных программ в целях снижения уровня их аддитивной токсичности.

Необходимость осуществления первичной профилактики и терапии анемии препаратом Эпостим® подтверждается результатами настоящего пилотного исследования, продемонстрировавшего возможность проведения специального лечения без снижения запланированных доз и перерывов в лечении.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
2. Титова В.А., Крейнина Ю.М., Шпилова А.Н. и др. Комплексная коррекция осложнений многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различных локализаций с использованием озонотерапии и низкоинтенсивного лазерного излучения. Опух репродукт сист 2009;(3-4):108-12.
3. 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(10):1611-8.
4. Бесова И.С., Горбунова В.А., Поддубная И.В., Макаренко Н.П. Комбинация таксотера с доксорубицином и циклофосфаном в адьювантной химиотерапии операбельного рака молочной железы на фоне первичной профилактики гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. Опух репродукт сист 2009;(3-4):53-8.
5. Howrussian M.R., Kasper C., Oberhoff C. et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: *Erythropoietin in cancer supportive treatment*. J.F. Smith et al eds. N.Y.: Marcel Dekker, 1996; p. 13-34.
6. Martin M., Pienkowski T. Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Vtd* 2005;352:2302-13.