

К.П. Зак

С.Н. Грыцюк

Институт эндокринологии  
и обмена веществ  
им. В.П. Комиссаренко  
АМН Украины

Светлой памяти академика Национальной академии наук Украины профессора  
Зои Андреевны Бутенко посвящается

## ЭРИТРОПОЭТИНЫ В ОНКОЛОГИИ

**Резюме.** Приведены новые данные, представленные на последнем 11-м международном конгрессе по антираковой терапии (Париж, 2001), о рекомбинантных препаратах человеческого эритропоэтина. Отмечена высокая эффективность этого цитокина при лечении анемии у больных со злокачественными опухолями, особенно развившейся после применения цитостатических препаратов в высоких дозах.

### Ключевые слова:

злокачественные новообразования, анемия, цитокины, эритропоэтины, рекомбинантные препараты.

Одним из тяжелых, угрожающих жизни и часто возникающих осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, особенно в терминальной стадии заболевания, является анемия. Происходящее при этом снижение кислород-несущих свойств крови приводит к нарушению ряда физиологических и метаболических процессов в организме. Выраженность анемии у больных со злокачественными опухолями возрастает при применении высокодозовой химиотерапии, особенно при назначении препаратов платины. Традиционные методы лечения опухолеассоциированной анемии (гемотрансфузии, использование препаратов железа, производных фолиевой кислоты и др.) не всегда бывают эффективными [1, 2].

В последнее десятилетие благодаря развитию новой технологии — генной инженерии — стало возможным промышленное производство высокоочищенных природных биологически активных гемопоэтических колониестимулирующих факторов, в том числе эритропоэтина (ЭПО).

ЭПО принадлежит к центральным регуляторам кроветворения, является первичным медиатором нормальной физиологической реакции на гипоксию. ЭПО контролирует пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток эритроидного ряда. Другой важной особенностью ЭПО является способность предотвращать апоптоз на поздних стадиях развития эритроидных клеток-предшественников [3–5].

Регуляция эритропоэза — сложный механизм, в котором участвуют различные ростовые цитокины. На самых ранних этапах развития эритроидных клеток, начиная с полипотентных стволовых клеток, в этом процессе участвуют интерлейкин-3, интерлейкин-6, интерлейкин-11, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др. Однако для окончательной дифференцировки родоначальных эритроидных клеток в морфологически распознаваемые на светооптическом уровне клетки-предшественники требуется дополнительное присутствие ЭПО [4].

Рецепторы ЭПО обнаружены на полипотентных стволовых кроветворных клетках, а также на клетках-предшественниках, которые коммитированы к

эритроидной дифференцировке, и морфологически распознаваемых эритроидных клетках, таких, как проэритробласты и базофильные эритробласты. Зрелые эритроциты рецептор ЭПО не содержат.

ЭПО относится к цитокинам, то есть гормоноподобным иммуномодуляторам, секретируемым клетками иммунной системы, играющим роль межклеточных медиаторов при различных иммунных реакциях. В то же время этот цитокин с полным основанием относят и к «настоящим» гормонам, так как он, выделяясь клетками, действует дистантно на клетки — предшественники эритропоэза, находящиеся в костном мозге. Для других цитокинов, как известно, характерно короткодистантное действие, то есть клетки, секретирующие цитокины, взаимодействуют с клетками-эффекторами, находясь в непосредственной близости друг к другу [4].

Образуется ЭПО преимущественно перитцитами клубочковой эпителиальной зоны почек, только 10–15% от его общей продукции приходится на печень. ЭПО представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кД. Он состоит из 193 аминокислот. В дальнейшем из основной последовательности удаляются 27 аминокислот и терминальный аргинин. В плазму крови секретируется гликопротеин, состоящий уже из 165 аминокислот. ЭПО имеет две формы — альфа и бета, которые различаются только по количеству углеводов, но обладают примерно одинаковой биологической активностью. Ген, регулирующий образование ЭПО, локализован у человека на хромосоме 7 в области 11q – 12q [6].

В настоящее время методом генной инженерии для клинического применения получен ряд рекомбинантных препаратов ЭПО человека (рчЭПО). Наибольшее распространение имеют — рчЭПО-альфа и рчЭПО-бета. Последний препарат не содержит сывороточного альбумина человека, благодаря чему отсутствует риск заражения вирусами гепатита и ВИЧ, снижается возможность алергизации.

Активность обоих препаратов примерно одинакова и равна 100 000 ЕД на 1 мг белка. РчЭПО широко используют для коррекции определенных типов анемии, связанных с недостаточной продукцией эндогенного

цитокина. РчЭПО способны повышать и поддерживать уровень гемоглобина и эритроцитов в крови больных с анемией. Они рекомендованы для лечения анемии почечного генеза у больных с хронической почечной недостаточностью до и во время проведения диализа. Особое место занимают рчЭПО в профилактике и лечении анемии у больных с немиелоидными опухолями, при проведении интенсивной химиотерапии. С помощью препаратов рчЭПО можно также уменьшить число трансфузий у таких больных. Однако рчЭПО не следует рекомендовать больным с солидными опухолями для лечения анемии, обусловленной дефицитом железа, фолиевой кислоты, а также желудочно-кишечными кровотечениями [7, 8]. Абсолютными противопоказаниями к назначению рчЭПО являются неконтролируемая артериальная гипертензия, гиперчувствительность к клеточно-производным продуктам млекопитающих и к человеческому альбумину.

Крупная многоцентровая группа по изучению рчЭПО-альфа (состоящая из 500 врачей) опубликовала данные [9] о лечении этим препаратом анемии у 2342 больных с различными типами опухолей, которым ранее проводили химиотерапию. Приведенные данные свидетельствуют, что применение рчЭПО-альфа в дозе 150 ЕД/кг 3 раза в неделю продолжительностью до 4 мес приводит к выраженному повышению содержания гемоглобина в крови у таких больных, а также значительно уменьшению среди них числа пациентов, которым необходимо проводить гемотрансфузию. РчЭПО-альфа также значительно улучшали функциональный статус и качество жизни больных со злокачественными опухолями при анемии.

В 2001 г. в Париже состоялся ежегодный XI Международной конгресс по противоопухолевой терапии, на котором значительное число докладов было посвящено использованию рчЭПО-альфа и рчЭПО-бета при лечении анемии у больных со злокачественными новообразованиями. На конгрессе были представлены данные многоцентровой межнациональной группы (США, Нидерланды) по изучению терапевтического эффекта рчЭПО-альфа [2]. Рандомизированные испытания были проведены у больных со злокачественными новообразованиями и анемией (часть из которых составляли женщины, больные раком молочной железы), которым ранее проводили комплексную химиотерапию. У 375 пациентов в схему лечения включали препараты платины, а у 4320 пациентов — не включали. РчЭПО вводили подкожно в дозе 150–300 МЕ/кг больным 1-й группы и 10 000–20 000 МЕ — 2-й группы. У больных обеих групп, получавших рчЭПО, отмечено значительное повышение содержания гемоглобина в крови по сравнению с контрольной группой лиц, которым назначали плацебо. Повышение содержания гемоглобина происходило особенно резко в течение 1-го месяца применения препарата и более плавно — в последующие 2–3 мес. При этом было уменьшено количество трансфузий и улучшились показатели качества жизни — «Quality of live» (QOL).

Efstathion и соавторы [10] сообщили результаты успешного лечения рчЭПО больных со злокачественными лимфомами и хроническим лимфолейкозом с анемией, которые ранее получали цитостатики в высоких дозах. РчЭПО вводили подкожно по 10 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 8 нед. У 70% больных уровень гемоглобина в крови повысился более чем на 2 г на 1 децилитр (дл) (20 г/л). В результате подобной терапии у большинства больных уменьшилась потребность в гемотрансфузиях и улучшилось качество жизни.

Интересный доклад был представлен группой ученых ведущих онкологических центров США (Anderson Cancer Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и др.) [1]. Было проанализировано действие рчЭПО у 488 больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, хроническим лимфолейкозом и волосатоклеточным лейкозом с опухолеассоциированной анемией (содержание гемоглобина в крови у больных было ниже 11 г/дл). В отличие от предыдущих авторов, эти исследователи вводили рчЭПО в дозе 40 000 МЕ подкожно один раз в неделю конкурентно с химиотерапией. Если содержание гемоглобина в крови через 4 нед не повышалось по крайней мере на 1 г/дл по сравнению с исходным уровнем, дозу рчЭПО повышали до 60 000 МЕ. Допускалось дополнительное назначение препаратов железа в дозе 150–200 мг. Дозу рчЭПО повышали у 36,7% больных. В результате применения рчЭПО уровень гемоглобина в среднем повысился на 1,96 г/дл ( $p=0,001$ ), количество трансфузий уменьшилось на 21,3%. Значительно улучшились объективные показатели качества жизни, была установлена прямая зависимость между уровнем гемоглобина и QOL. Авторы пришли к выводу, что у больных с гемобластомами и анемией достаточно применять рчЭПО 1 раз в неделю.

Введение рчЭПО подкожно в дозе 150 МЕ/кг больным с солидными опухолями в терминальной стадии приводило к повышению содержания гемоглобина с 7–8,5 до 9–12 г/дл. Одновременно повысился показатель гематокрита и увеличилось количество ретикулоцитов [11]. При оценке качества жизни отмечено исчезновение анемии, восстановление аппетита. Медиана выживания превысила 10 мес.

Увеличение продолжительности жизни после применения рчЭПО у пациентов с онкологическими заболеваниями и выраженной анемией наблюдали и другие исследователи. По их данным, медиана выживания больных, получавших рчЭПО, составляла 17 мес, а пациентов, принимавших плацебо, — 11 мес [12].

Таким образом, появление препаратов рчЭПО открыло новые возможности в лечении больных с опухолеассоциированной анемией, особенно развивающейся в результате проведения высокодозовой химиотерапии. При этом улучшаются качество и продолжительность жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Gabrilove J, Einhorn L, Cleeland C, et al.** Efficacy of a once-weekly dose regimen of epoetin alfa in hematologic malignancies. 11th Intern Congr Anti-Cancer Treat, abstr Paris, 6–9.04.2001, 160.
2. **Matulonis U.** Efficacy of epoetin alfa on hematologic and quality of life measures in breast cancer patients. 11th Intern Congr Anti-Cancer Treat, abstr Paris, 6–9.04.2001, 129–30.
3. **Takasi T, Chiba S, Hirono N, et al.** Characterization of three erythropoietin (Epo)-binding proteins in various human Epo-responsive cell lines and in cells transfected with human Epo-receptor cDNA. *Blood* 1995; **85** (1): 106–14.
4. **Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП.** Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наук думка, 314 с.
5. **Cerami A, Warren KS.** CNS effect of epoetin alfa. 11th Intern Congr Anti-Cancer Treat, abstr Paris, 6–9.04. 2001, 165.
6. **Фишер Дж.** Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции. *Гематология и трансфузиология* 1997; **42** (1): 19–22.
7. **Dornbusch P, Urban C, Thalmann E.** Recombinant human erythropoietin in the treatment of chronic anemia in pediatric cancer and chemotherapy. *Brit J Haematol* 1996; **93** (Suppl 2): 271.
8. **Ehmer B, Roshan G.** Clinical efficacy and optimal use of epoetin beta therapy in anaemic cancer patients. *Brit J Haematol* 1996; **93** (Suppl 2): 272.
9. **Glaspy XY, Bukowski R, Steinberg D, et al.** Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; **25** (3): 1218–34.
10. **Efstathion S, Tsioulos D, Mitromares A, et al.** Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with

lymphoma or CLL receiving chemotherapy. 11th Intern Congr Anti-Cancer Treat, abstr Paris, 6–9.02.2001: 271.

11. **Posca T, Boscanio R, De Sangro C, Mabilia R.** Influence of recombinant alfa erythropoietin in terminal patients followed in home care. 11th Intern Congr Anti-Cancer Treat, abstr Paris, 6–9.02.2001: 218–9.

12. **Shih YCT, Sasane M, Hwang P.** A cost-effectiveness analysis of epoetin alfa in the management of anemic cancer patients receiving chemotherapy. 11th Intern Congr Anti-Cancer Treat, abstr Paris, 6–9.02.2001: 164.

## ERYTHROPOIETINS IN ONCOLOGY

*K.P. Zak, S.N. Grytsiuk*

**Summary.** *The review deals with new findings, including those presented at the 11<sup>th</sup> International Congress on Anticancer Therapy (Paris, 2001), with respect to recombinant preparations of human erythropoietin that provide evidence of a high efficiency of this cytokine in the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms, especially anemia developing after high doses of cytostatic agents.*

**Key Words:** malignant neoplasms, anemia, cytokines, erythropoietins, recombinant preparations.