

**Б. Качоровска-Хать
А. Бальцерска**

Гданьская медицинская
академия, Гданьск, Польша

Ключевые слова:

нефробластома, дети, анемия,
рекомбинантный эритропоэтин.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЬЮ ВИЛЬМСА

Резюме. Анемия является одним из симптомов или осложнений опухолевого заболевания. Нефробластома — наиболее распространенное из солидных новообразований, поражающее детей. Лечение всех пациентов с опухолью Вильмса начинали с курса химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством и вторым курсом химиотерапии. У многих пациентов во время начальной терапии развивается анемия. Анемию можно лечить путем переливания эритроцитарной массы или с применением рекомбинантного человеческого эритропоэтина в качестве заместительной терапии. Проведен анализ эффективности названных выше способов лечения в группе, состоящей из 13 детей. Проанализированы гематологические параметры, уровень трансферрина и ферритина в сыворотке крови. Детей разделили на две группы: 1-я (9 больных) получила лечение эритроцитарной массой; 2-я (4 больных) — в лечении использовали рекомбинантный человеческий эритропоэтин (150 МЕ/кг). Лечение при анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином оказалось более эффективным по сравнению с лечением эритроцитарной массой. Не отмечали никаких побочных эффектов, связанных с приемом эритропоэтина. Сделано заключение, что лечение при анемии у детей с опухолью Вильмса рекомбинантным человеческим эритропоэтином может быть целесообразной альтернативой гемотранфузиям.

ВВЕДЕНИЕ

Анемию часто выявляют у больных с опухолями еще до применения химиотерапии (ХТ). Механизмы развития анемии, как правило, являются сложными и окончательно неизученными [5, 7]. Предполагается, что причинами этого заболевания могут стать качество питания, побочные эффекты терапии, поражение костного мозга, кровотечения и гиперспленизм [20]. У многих больных анемия развивается постепенно и подобна отмечаемой при ряде хронических заболеваний [20].

Переливания эритроцитарной массы обуславливают повышение риска инфекции, аллергических реакций, аллоиммунизации и перегрузки железом. Перечисленные факторы могут оказывать отрицательное влияние на результаты лечения [17]. Эффективность эритропоэтина (ЕРО) подтверждена у взрослых больных с различными формами опухоли [7]. Результаты лечения удовлетворительные, переносимость препарата — хорошая при минимальных побочных эффектах [6]. У пациентов иногда отмечали повышение артериального давления, приливы крови к лицу, головную боль и в редких случаях глубокий венозный тромбоз [13]. Данные ряда исследований свидетельствуют об успешном применении ЕРО у детей с опухолевыми заболеваниями [8, 18]. В работе авторами представлены предварительные результаты лечения при анемии у детей с опухолью Вильмса рекомбинантным человеческим эритропоэтином (rHuEPO).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились под надзором Этической комиссии Медицинской академии (прото-

кол ТКЕВН/260/97) с участием 13 детей с опухолью Вильмса (7 девочек и 6 мальчиков), поступивших в клинику (Гданьская медицинская академия, отделение педиатрии, гематологии, онкологии и эндокринологии). Средний возраст больных составил 6 (от 7—12 до 71—74 мес) лет. У всех больных установлена стадия заболевания и степень злокачественности нефробластомы. Дети разделены на 2 группы, в зависимости от уровня эпоэтина (линией раздела считали показатели — 6 МЕ/мл).

1-я группа (9 больных) получала стандартную ХТ и лечение эритроцитарной массой (PRB). 2-я группа (4 пациента) — стандартную ХТ и лечение rHuEPO (Eprex, «Cilag», Switserland) 3 раза в неделю в дозе 150 МЕ/кг. Перед ХТ, после удаления почки и в период вспомогательной ХТ, всем пациентам выполнены анализы стандартных морфологических параметров крови и концентрации железа, трансферрина, ферритина, креатинина и эритропоэтина в соответствии с рекомендациями Международной организации детских онкологов (The International Society of Pediatric Oncology SIOP 92-01).

Протокол ХТ принят польской педиатрической группой по лечению солидных новообразований [10]. Всем детям старше 6-месячного возраста с нефробластомой без отдаленных метастазов провели 4-недельную предоперационную ХТ: Actinomycin-D (ACTD) — в дозе 15 мкг/кг; Vincristine (VCR) — в дозе 1,5 мг/м². Пациенты со степенью злокачественности опухоли IV получали 6-недельную предоперационную ХТ по схеме: Actinomycin-D (ACTD) — в дозе 15 мкг/кг; Vincristine (VCR) — в дозе 1,5 мг/м²; Epirubicine (EPI) — в дозе 50 мг/м².

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больным с опухолью низкой степени злокачественности (I) проводили постоперационную 4-недельную ХТ (ACTD + VCR). Пациентам с опухолями средней злокачественности — постоперационную 18-недельную ХТ (ACTD + VCR).

Больные с опухолями низкой и средней степени злокачественности (II N) получали постоперационную 27-недельную ХТ (ACTD + VCR + EPI).

Пациентам с опухолями низкой и средней злокачественности (II N+ и III) проводили постоперационную 27-недельную ХТ (ACTD + VCR + EPI) в сочетании с радиотерапией. При опухолях высокой степени злокачественности — постоперационную 34-недельную ХТ эпозидом, карбоплатином, изофосфамидом и эпиадриамицином в сочетании с радиотерапией.

При степени IV проводили постоперационное лечение так же, как при новообразованиях II N+; при степени V — ХТ, назначенную индивидуально, в зависимости от общего состояния, возраста и гистологической структуры опухоли.

Для определения уровня эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови пробы брали в 8 ч утра. Уровень эритропоэтина измеряли с помощью стандартного набора ELISA («Quantikine IVD EPO, DEP00») методом двойного антительного сэндвича (длина волны 450 нм). Анализ процентного содержания лейкоцитов в периферической крови (WBC), уровень гемоглобина (Hb), эритроцитов (RBC), показатели гематокрита (Ht), содержание тромбоцитов (PLT) и ретикулоцитов (RTC) осуществляли помощью «CELL-DYN 3200» или «CELL-DYN 4000». Уровень железа в сыворотке крови определяли посредством колориметрического анализа («Hitachi 917»). Концентрацию трансферрина и ферритина в сыворотке крови измеряли с помощью стандартных наборов фирмы «ABBOTT» (№ 7D68-30, № B7A58P). При определении ферритина использовали иммуоферментный анализ на микрочастицах (MEIA). Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли с помощью стандартного набора («ABBOTT», № S7D64-20,). Тест основан на ферментативной кинетической реакции. Концентрацию азота в сыворотке крови, мочевины в крови измеряли с помощью стандартного набора («ABBOTT», № 7D75-20). Тест также основан на ферментативной кинетической реакции.

Анимию диагностировали при содержании Hb < 11 г/дл, тяжелую анемию — при Hb < 10 г/дл. При наличии анемии проводили переливание эритроцитарной массы. Фиксировали осложнения ХТ в сравниваемых группах.

Факт инфицирования документировался при подтвержденном наличии патогенных бактерий с клиническими признаками инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп определяли примерно одинаковые средние значения содержания гемо-

глобина, количество эритроцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов до и после нефрэктомии (табл. 1). Лечение при анемии успешно контролировалось в обеих группах во весь период ХТ. Во время сопутствующей терапии не выявляли каких-либо признаков кровотечения.

Таблица 1
Содержание гемоглобина (Hb), количество эритроцитов (RBC), ретикулоцитов и тромбоцитов (PLT) у детей с опухолью Вильмса

Параметр	Группа больных	
	1-я	2-я
Hb, г/л	9,42 / _{9,66} *	10,28 / _{10,43}
RBC, 10 ⁶ /мкл	3,94 / _{3,68}	4,04 / _{4,19}
Ретикулоциты, %	18,98 / _{14,97}	23,92 / _{25,99}
PLT, 10 ⁹ /мкл	404,13 / _{354,08}	305,02 / _{245,25}

*Числитель — показатель до проведения нефрэктомии, знаменатель — после.

Различий в концентрации железа, трансферрина и ферритина сыворотки между сравниваемыми группами не отмечали (табл. 2).

Таблица 2
Уровень железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови детей с опухолью Вильмса

Параметр	Группа больных	
	1-я	2-я
Железо, г/дл	40,58 / _{57,13} *	59,62 / _{59,12} *
Трансферрин, мг/л	2,57 / _{2,32}	2,82 / _{2,75}
Ферритин, нг/мл	81,29 / _{112,71}	133,85 / _{132,37}

*Числитель — показатель до проведения нефрэктомии, знаменатель — после.

Средний объем эритроцитарной массы, перелитой больным в 1-й группе, составлял 246 мл. Во 2-й группе у пациентов не было необходимости кровезамены. В этой же группе в течение сопутствующего лечения концентрация эпоэтина повысилась в 4 раза (от 5,05 перед лечением до 21,975 МЕ/мл — к концу терапии) (табл. 3). Не отмечали негативных эффектов лечения с помощью гHuEPO.

Таблица 3
Содержание эритропоэтина (EPO 1 — до ХТ, EPO 2 — после предоперационной ХТ, EPO 3 — после постоперационной ХТ) в сыворотке крови

Параметр	Группа больных	
	1-я	2-я
EPO 1, МЕ/мл	66,12	5,05
EPO 2, МЕ/мл	43,49	9,05
EPO 3, МЕ/мл	54,11	21,98

Заболеваемость нефробластомой составляет около 8 случаев на миллион у детей в возрасте младше 15 лет [15]. Большинство детей с опухолью Вильмса обращаются к врачу при наличии опухолевидного образования в брюшной полости. Лечение при нефробластоме включает ХТ с последующим хирургическим лечением и постоперационной ХТ согласно протоколу SIOP 92-01. Пациенты с нефробластомой часто страдают от связанной с опухолью анемии, которая как, правило, возникает по многим причинам. Низкое содержание гемоглобина (Hb) может возникать при опухолевом заболевании, а с другой стороны, может быть результатом осложнений ХТ [14].

Анемия — частое осложнение у больных онкологического профиля. Данное состояние характеризу-

ется резким ухудшением качества жизни пациентов, высоким уровнем усталости, одышкой, сердцебиением, головокружением и снижением когнитивной функции [13, 14]. Анемия отрицательно влияет на результаты лечения, качество жизни и медиану выживаемости [6]. Компенсирующие эффекты анемии включают интенсивную диссоциацию кислорода, увеличение минутного сердечного выброса и частоты дыхания, или другие важные с метаболической точки зрения механизмы, улучшающие оксигенацию тканей [8].

Традиционно лечение при анемии состояло в трансфузии эритроцитарной массы. В соответствии с указаниями по лечению анемии, опубликованными в 2003 году Национальной всеобщей онкологической сетью США (NCCN), применение гHuEPO рекомендуется при снижении содержания Hb < 11 г/дл и обязательно при падении < 10 г/дл [8]. Трансфузии эритроцитарной массы связаны с высоким риском инфекции и развитием потенциального иммунодефицита [13]. Частота отрицательных эффектов при трансфузии эритроцитарной массы достигает 20% [8]. С 1980 года гHuEPO стал альтернативой традиционному лечению при анемии.

Существуют ли какие-либо основания для лечения эритропоэтином пациентов с нормальным или повышенным уровнем эндогенного эритропоэтина? Во время этого исследования детей с опухолью Вильмса подвергнули лечению с использованием PRB или гHuEPO с учетом базисного уровня EPO (линия раздела установлена на уровне 6 МЕ/мл). Определили постоянный высокий уровень EPO у детей, получавших лечение PRB, несмотря на наличие анемии. С другой стороны, у пациентов, принимавших гHuEPO, в период терапии уровень EPO не достиг значений такого в 1-й группе, несмотря на очевидный эффект лечения. Существуют данные, что у больных онкологического профиля уровень EPO не всегда связан со степенью анемии [9]. Показано, что чрезмерное образование воспалительных цитокинов задерживает стимулированное анемией образование EPO. Подобные результаты получены и другими авторами [3, 5, 16]. Вопрос об использовании эритропоэтина у пациентов с опухолевыми заболеваниями не должен основываться только на учете уровня EPO, но в основном на симптомах, связанных с анемией. гHuEPO нельзя использовать при угрожающем жизни остром кровотечении в связи с относительно медленной реакцией на лечение цитокином.

Лечение эритропоэтином, принимаемым 3 раза в неделю (TIW) или 1 раз в неделю (QW), вызывает резкое и предсказуемое повышение уровней гемоглобина и гематокрита у взрослых пациентов с опухолями [13, 20, 21].

Есть несколько схем назначения и дозировки EPO. EPO, применяемый в дозе 150–300 МЕ/кг в виде подкожных инъекций (TIW), существенным образом снижает потребность в трансфузии, что

установлено результатами двойного рандомизированного контрольного исследования [12]. Существуют также данные о часто используемом протоколе, предусматривающем прием 1 раз в неделю постоянной дозы 40 000 МЕ EPO [16]. Результаты клинических испытаний, проведенных с участием пациентов с новообразованиями, показали сходную эффективность двух схем назначения EPO [1, 4, 9]. Подобные результаты получены у детей больных раком, но не в группе пациентов с опухолью Вильмса [11, 18, 20].

Дети с нефробластомой, которых наблюдали авторы этой работы, принимали 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Подобная схема основывается на данных времени полужизни EPO, фармакокинетики и терапевтического опыта, полученного другими исследователями [2, 6, 11, 20].

Результаты этой группы пациентов показали высокую эффективность применения EPO у детей с опухолью Вильмса. У пациентов, у которых в период ХТ проводили трансфузии эритроцитарной массой (1-я группа), отмечена более высокая частота инфекционных осложнений по сравнению со 2-й группой, получавшей лечение гHuEPO. Задача исследования — контроль анемии в период ХТ при нефробластоме и применения гHuEPO. В период ХТ отмечали успешное лечение с помощью этого препарата без необходимости переливания эритроцитарной массы. Подобные результаты получила группа по изучению эпоэтина-альфа (Epoetin Alfa) [6]. Авторы не отметили каких-либо отрицательных эффектов при приеме EPO. Ввиду небольшой численности групп пациентов, статистический анализ результатов этих исследований представляется некорректным.

Пациенты, получавшие лечение гHuEPO, имели ряд преимуществ, так как не нуждались в трансфузиях эритроцитарной массы, требующих клинического режима. Кроме того, лечение при анемии у детей этой группы непрерывное, в отличие от интенсивной терапии у детей, получавших PRB. Эффект EPO обусловлен естественной реакцией компенсации низкой концентрации Hb. Учитывая эффективность гHuEPO, исследование на большей популяционной группе может показать его преимущества при лечении анемии у детей с опухолью Вильмса.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы выражаем благодарность г-же Юстине Хирш за помощь при переводе статьи на русский язык.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aapro M, Bajetta E, Freund M, *et al*. Is there a possible survival benefit to increasing hemoglobin levels with epoetin alfa during chemotherapy? *Eur J Cancer* 2004; 2 (Suppl 2): 20–8.
2. Beck MN, Beck D. Recombinant Erythropoietin in acute chemotherapy-induced anemia of children with cancer. *Med Ped Oncol* 1995; 25: 17–21.

3. **Bolonaki I, Stiakaki E, Lydaki E, et al.** Treatment with recombinant human erythropoietin in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; **13**: 111–21.
4. **Chudek J, Więcek A, Kokot F, et al.** Stężenie erytropoetyny w surowicy kobiet z guzami macicy lub jajnika. *Przegl Lek* 1998; **55**: 47–50.
5. **Csaki C, Ferencz T, Schuler D, Borsi JD.** Recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia in children with malignant solid tumors. *Eur J Cancer* 1998; **34** (3): 364–7.
6. **Dowd MD, Morgan ER, Langman CB, Murphy S.** Serum erythropoietin levels in children with leukaemia. *Med Pediatr Oncol*, 1997; **28**: 259–67.
7. **Falkson CI, Keren-Rosenberg S, Uys A, et al.** Recombinant Human erythropoietin in the treatment of cancer-related anaemia. *Oncology* 1994; **51**: 497–501.
8. **Ferrario E, Ferrari L, Bidoli P, et al.** Treatment of cancer-related anemia with epoetin alfa: a review. *Cancer Treat Rev* 2004; **30**: 563–75.
9. **Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, et al.** Wilms tumor. *Ca Cancer J Clin* 1996; **46**: 46–63.
10. **Iconomou G, Koutras A, Rigopoulos A, et al.** Effect of recombinant human erythropoietin on quality of life in cancer patients receiving chemotherapy: Results of a randomized, controlled trial. *J Pain Symp Man* 2003; **25** (6): 512–8.
11. **Kaczorowska-Hać B, Balcerska A.** Endogenous erythropoietin levels in children with malignancies disorders. *Acta Haematol Polonica* 2003; **34** (2): 231–7.
12. **Kettelhack C, Schoter D, Matthias D, Schlag PM.** Serum Erythropoietin levels in patients with solid tumors. *Eur J Cancer* 1994; **30**: 1289–91.
13. **Leon P, Jimenez M, Barona P, Sierrasesumaga L.** Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors. *Med Pediatr Oncol* 1998; **30**: 110–6.
14. **Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al.** Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 2875–82.
15. **MacMillan ML, Freedman MH.** Recombinant human erythropoietin in children with cancer. *J Pediatr Hem Oncol* 1998; **20** (3): 187–9.
16. **Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al.** Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1682–92.
17. **Mohanddas K, Aledort L.** Transfusion requirements, risk and costs for patients with malignancy. *Transfusion* 1995; **35**: 427–30.
18. **Piroso E, Erslev AJ, Caro J.** Inappropriate increase in erythropoietin titers during chemotherapy. *Am J Haematol* 1989; **32**: 248–54.

19. **Sawicz-Birkowska K.** Leczenie nerczaka u dzieci. Zalecenia Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. leczenia guzów litych. Wrocław, (Protokół 92-01) 1995.

20. **Shilling RF.** Anemia of chronic disease a minsomer editorial. *Ann Intern Med*, 1991; **115**: 572–3.

21. **Siena S, Secondino S, Giannetta L, Carminati O, Pedrazzoli P.** Optimising management of neutropenia and anaemia in cancer chemotherapy — advances in cytokine therapy. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2003; **48S**: S39–S47.

TREATMENT OF ANEMIA IN CHILDREN WITH WILLMS' TUMOR

B. Kachorowska-Khat', A. Balterska

Summary. *Anemia is a symptom or complication of a tumor disease. Nephroblastoma is the most widely spread solid neoplasm occurring in children. A chemotherapy course was the first step in the treatment of all patients with Wilms' tumor; it was followed by operation and the second course of chemotherapy. Many patients developed anemia at the initial stage of therapy. Anemia can be treated by way of erythrocyte mass transfusion or with the help of human recombinant erythropoietin as a substitutive therapy. The efficacy of the above mentioned approaches was analyzed with respect to a group of 13 children. To this end, hematology parameters and serum levels of transferrin and ferritin were assessed in two groups of children. Group 1 (9 patients) was treated by way of erythrocyte mass transfusion; group 2 (4 patients) received human recombinant erythropoietin (150 IU/kg). Human recombinant erythropoietin was found to be more efficient as compared to erythrocyte mass. No side effects were associated with the administration of erythropoietin. It is concluded that application of human erythropoietin in the treatment of children with Wilms' tumor may be a reasonable alternative to hemotransfusion.*

Key Words: nephroblastoma, children, anemia, recombinant erythropoietin.

Адрес для переписки:

Качоровска-Хать Б.
ул. Дембинки, 7, Гданьск, 80-211, Польша
Гданьская медицинская академия,
отделение педиатрии, гематологии,
онкологии и эндокринологии
E-mail: sthac@amg.gda.pl