

促红细胞生成素治疗肿瘤相关性贫血的研究进展

刘承媛,魏素菊,马敏婷

(河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050000)

摘要:贫血是恶性肿瘤常见的伴随疾病。肿瘤相关性贫血对患者存在较大的影响,可以降低患者生活质量、影响放化疗疗效等。促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)是临床上治疗肿瘤相关性贫血的重要方式,其可提高患者血红蛋白水平、减少红细胞的输注、改善生活质量,但是使用EPO可以使血栓发生风险升高,关于是否影响患者总生存期、促进肿瘤转移等方面仍然存在争议。文章根据国内外相关文献,对EPO用于肿瘤相关性贫血患者的疗效及安全性进行总结。

关键词:肿瘤相关性贫血;促红细胞生成素;生活质量;肿瘤转移;无病生存期

中图分类号:R730 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)07-0589-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.B013

Advances in Treatment of Cancer-related Anemia with Erythropoietin

LIU Cheng-yuan, WEI Su-ju, MA Min-ting

(The Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Anemia is a common concomitant disease of malignant tumor. Cancer-related anemia would reduce the quality of life (QOL) and impact the efficacy of chemotherapy and radiotherapy. Erythropoietin (EPO) can increase hemoglobin level, reduce the frequency of red blood cell transfusion and improve the QOL of patients with cancer-related anemia. However, the use of EPO may increase the risk of thrombosis; and there is still a controversy about the possible impact of inducing tumor metastasis and affecting overall survival of patients after using EPO. Based on the literature, the efficacy and safety of EPO in treatment of cancer-related anemia are reviewed in this article.

Subject words: cancer-related anemia; erythropoietin; quality of life; neoplasm metastasis; disease-free survival

贫血是外周血中单位容积内的红细胞数量减少或者血红蛋白的浓度降低,使机体不能对组织细胞进行充分供养的疾病。肿瘤相关性贫血(cancer related anemia,CRA)是肿瘤患者在疾病的发展以及治疗过程中发生贫血,是恶性肿瘤常见的伴随疾病之一。2012年的中国肿瘤相关性贫血调查发现,肿瘤患者的贫血发生率高达60.83%,其中发生率最高的是上消化道肿瘤(66.99%),乳腺癌(64.29%)和肺癌(60.38%)的患者分别位居第2、3位^[1]。肿瘤相关性贫血日益成为肿瘤科医生及患者比较关心的问题。

目前治疗肿瘤相关性贫血的方法包括:红细胞输注、促红细胞生成素类药物(erythropoietin-stimulating agents,ESAs)、铁剂的补充、中药补血制剂等。促红细胞生成素类药物凭借其减少输血、改善患者生活质量、符合人体的正常生理等优点成为贫血主要的治疗方法。但是促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)的使用可能影响肿瘤患者的死亡率、疾病进展,所以肿瘤患者应用EPO存在较大争议。

1 肿瘤相关性贫血的影响

肿瘤相关性贫血发生的主要原因包括肿瘤自身方面(如失血、溶血、骨髓受侵)或肿瘤治疗方面(如

通讯作者:魏素菊,主任医师,教授;河北医科大学第四医院肿瘤内科,河北省石家庄市健康路12号(050000);E-mail:weisuj@126.com

收稿日期:2016-01-04;**修回日期:**2016-03-10

化疗或放疗对骨髓的抑制、导致肾功能受损的药物等)的因素。近年来靶向药物成为抗肿瘤治疗中一种重要、有效且安全的治疗方法,不同的靶向药物与贫血关系不同。其中贫血发生风险相对较高的靶向药物包括厄洛替尼 (RR=1.34, 95%CI: 1.14~1.58, $P=0.0005$)、曲妥珠单抗 (RR=1.23, 95%CI: 1.10~1.37, $P=0.003$) 和舒尼替尼 (RR=1.09, 95%CI: 1.01~1.18, $P=0.03$), 而应用贝伐单抗 (RR=0.73, $P<0.00001$) 的患者贫血发生风险相对较低^[2]。此外, 肿瘤相关性贫血的发生还与缺铁、维生素 B12 或叶酸减少、合并其他慢性疾病等因素有关。

目前关于贫血严重程度的分级主要有两种, 分别是美国国立癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 贫血分级标准。目前临床常采用 NCI 分级标准: 1 级 (轻度) 贫血为血红蛋白 (Hb) 10g/dl~正常值, 2 级 (中度) 贫血 Hb 8~10g/dl, 6.5~7.9g/dl 及 < 6.5g/dl 定义为 3 级 (重度) 及 4 级 (极重度) 贫血^[3]。在我国肿瘤相关性贫血中, 1 级、2 级贫血所占比重较大, 约为 50%~60%^[1]。

贫血的临床表现是疲劳、眩晕、呼吸困难、心悸、认知能力下降等, 这些症状降低患者的生活质量。其中疲劳对生活质量的影​​响最大。而疲劳不仅是贫血常见的症状, 还是肿瘤患者常见的症状, 是肿瘤管理中重要的一部分^[4]。有研究发现, 接受化疗的肿瘤患者与接受放疗或未接受治疗的患者相比, 疲劳表现更为明显^[5]。但是在我们的临床工作, 化疗导致的贫血及疲劳症状并未得到重视。

肿瘤相关性贫血除了对生活质量产生负面影响, 还会影响肿瘤患者的放、化疗疗效, 使复发风险增加, 是患者生存的独立预后因素^[6,7]。关于贫血的这些负面影响, 究其原因、机制, 可能是因为贫血导致肿瘤细胞缺氧, 从而引起肿瘤细胞对放射治疗敏感性的下降, 对化疗药物产生耐药, 甚至促进肿瘤的转移, 使贫血的肿瘤患者总生存期和无病生存期缩短^[8-11]。

2 肿瘤相关性贫血的治疗

直到 20 世纪 80 年代, 贫血的治疗方法还是输注全血或红细胞, 这种方法可以迅速升高血红蛋白

水平, 但是存在过敏、感染等并发症的风险^[12]。从 90 年代开始, ESAs 成为治疗肿瘤相关性贫血的重要方法。ESAs 可以增加血红蛋白水平, 改善患者疲劳症状及生活质量^[5], 还可以减少红细胞输注^[13]。但是, ESAs 存在血栓、心血管相关的并发症等不良事件, 当 Hb $\geq$ 12g/dl 时继续应用 ESAs, 不良事件发生率大大增加。此外, ESAs 在是否影响患者生存期、无进展生存期等方面存在争议。3 个较大规模的 Meta 分析指出, 接受 ESAs 治疗会增加肿瘤患者的死亡率^[14-16]。而由 Glaspy 等^[17]的 Meta 分析并没有证明使用 ESAs 影响患者的死亡率及疾病进展。此外, 关于化疗期间应用 ESAs 的肺癌患者的 Meta 分析也未发现死亡率及疾病进展的增加^[18]。目前, EPO 是临床上最常用及研究最多的 ESAs。

3 EPO 与肿瘤相关性贫血

3.1 EPO 的作用机制

EPO 是诱导红细胞生成的激素, 成人主要由肾小管周围的间质细胞产生。当氧分压降低时, 刺激肾脏合成 EPO, 使血浆中 EPO 的浓度增加, 并经血流到达骨髓, 从而激活主要位于红系祖细胞上跨膜的 EPO 受体 (EPO receptor, EPOR)^[19], 促进红系祖细胞增殖并分化成红细胞。

但是肺癌、乳腺癌、肾癌等肿瘤细胞同样也存在 EPO/EPOR 的表达, EPO 及 EPOR 除了可以促进红细胞生长, 还有可能通过激活 AKT、ERK、JAK/STAT 等信号转导影响肿瘤细胞的增殖, 影响肿瘤患者的预后^[20,21]。一系列的体内、体外试验以及临床试验结果均证明此结论。研究者发现 II、III 期非小细胞肺癌患者的 EPO、EPO/EPOR 表达与较差的局部控制率及生存期相关^[22]。从乳腺癌患者中分离出来的乳腺癌干细胞样细胞 (breast cancer stem-like cells, BCSC) 表达 EPOR, 经过 EPO 治疗后 BCSC 的增殖及自身更新能力增加, 并激活 Akt 和 ERK 等通路使 BCSC 对化疗药物产生耐药, 促进肿瘤进展^[23]。在乳腺癌小鼠模型中, EPO 通过激活乳腺肿瘤起始细胞的 JAK/STAT 信号转导而促进肿瘤的发生, 缺氧条件下, 乳腺癌细胞系诱导产生 EPO, 而高水平的内源性 EPO 基因表达导致无病生存时间缩短^[24]。此外, EPO 可以激活 Jak2 酶介导的信号转导, 从而拮抗

Her-2 药物(曲妥珠单抗)对乳腺癌治疗,降低靶向药物的疗效^[25]。

3.2 EPO 的使用方法及临床疗效

EPO 因其符合人体正常生理、可有效改善患者生活的质量、减少输血等优势,成为当今治疗肿瘤相关性贫血的重要方法。EPO 用于肿瘤相关性贫血是有条件的,当肿瘤患者的 Hb<11g/dl,或低于基线值 ≥ 2 g/dl,需要分析患者贫血原因并评估患者病情^[26],避免将 EPO 用于试图达到治愈性治疗的肿瘤患者^[27]。对于轻度贫血的患者或中度且不伴随严重症状的贫血患者或有输血过敏史的患者均可使用 EPO 药物治疗,在 Hb 升至 12g/dl 时应停止用药。EPO 的推荐使用剂量为 10 000IU,3 次/周,或 30 000IU,1 次/周,两种不同的使用剂量无论是在提高 Hb 水平方面,还是提高肿瘤患者的生活质量方面疗效相似^[28]。关于 EPO 的适用人群,一项关于接受化疗的实体瘤及非骨髓性的恶性血液病患者的多中心、开放性、前瞻性 NAUTICA 临床试验证明,无论实体瘤患者还是非骨髓性的恶性血液病患者,对 EPO 的反应率并无明显差异,分别是 60.5%和 60.2%^[29]。

3.3 EPO 临床安全性

关于 EPO 应用于肿瘤相关性贫血后,是否导致患者不良事件发生率增高、生存时间降低、促进肿瘤进展等仍存在争论,近年来关于 EPO 的研究主要集中在其安全性方面。

研究人员早在 2003 年的 ENHANCE 试验结果中发现,对经过放疗治疗的头颈部肿瘤患者,与安慰剂组相比,EPO 治疗组(EPO- β 300IU/kg 皮下注射 3 次/周)的无进展生存期、总生存期均较差^[30]。2012 年由考兰协会专家 Tonia、Mettler 等人进行的一项 Meta 分析显示,应用 EPO 治疗贫血,增加肿瘤患者的死亡风险(HR=1.05,95%CI:1.06~1.29)、血栓发生风险(HR=1.52,95%CI:1.34~1.74)、高血压发生风险(HR=1.30,95%CI:1.08~1.56)^[31]。RTOG9903 试验目的为验证应用 EPO 提高经放疗治疗的头颈部鳞癌患者的 Hb 水平,减轻肿瘤组织缺氧后,能否增加放疗的疗效,结果发现,5 年局部区域控制失败率方面,应用 EPO 治疗及未使用 EPO 者分别为 46.2%和 39.4%,5 年局部区域无进展生存率分别为 31.5%和 37.6%,5 年生存率分别为 36.9%和 38.2%,远处转移率分别为 15.6%和 14.5%。研究者得出“EPO 并不安全,应小心用于癌症病人”的结论^[32]。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)关于 EPO 类药品安全性的研究发现,EPO 的安全性与 Hb 水平相关,肿瘤患者使用该类药物后,Hb 浓度 ≥ 12 g/dl 时血栓发生风险增高、促进肿瘤生长,缩短晚期乳腺癌、头颈癌、淋巴瘤和非小细胞肺癌患者的生存时间^[33]。

但是,在伴有高危因素的乳腺癌患者中展开的 AGO-ETC 试验,患者被随机分配到密集型辅助化疗联合 EPO 治疗组(EPO- α 150IU/kg 皮下注射,3 次/周),以及密集型辅助化疗不应用 ESAs 药物组。结果发现应用 EPO 可以维持 Hb 水平、减少输血,5 年无进展生存以及总生存期方面与不应用 EPO 的患者没有差异^[34]。在肺癌及妇科肿瘤人群中展开的研究同样也发现,EPO 治疗组与对照组相比,1 年生存时间和不良反应并无差别^[35]。还有最近一项 Meta 分析显示,ESAs 治疗组与安慰剂对照组在总生存期、死亡率、血栓发生风险上均没有显著差别^[36]。

近年来有让人更加兴奋的研究,目的为评估 EPO 在晚期胃癌或食管癌患者中疗效的一项 II 期随机、开放临床试验,结果显示,EPO 治疗组与对照组相比,无进展生存期、总生存期及疾病控制率方面更有优势^[37]。此外,还有研究者通过动物实验发现,EPO 通过血管重塑,可以增强化疗药物在小鼠体内的疗效^[38]。

4 问题与展望

贫血,尤其是化疗相关性贫血,对肿瘤患者的生活质量、放化疗疗效、生存期等存在较大影响,所以评估、治疗肿瘤患者的贫血极为重要。EPO 是治疗肿瘤相关性贫血,尤其是化疗导致的贫血的重要方法,当肿瘤患者血红蛋白水平 ≤ 11 g/dl 时,推荐使用 EPO 纠正贫血,将血红蛋白维持在 12g/dl 左右^[3]。EPO 可以提高 Hb 水平、减少红细胞输注、改善患者生活质量。但是,其安全方面的不确定性仍然存在,这种安全隐患的机制,可能为 ESAs 通过肿瘤细胞中的 EPO/EPOR 激活相应的信号转导,促进肿瘤细胞的转移、耐药等。关于 EPO 安全性的争议,仍需要更多大型、长期的试验研究来进一步探讨。

参考文献:

[1] Ma J, Wang JJ, Zhang L, et al. The clinical practice guide-

- lines in cancer related anemia [J]. Chinese Journal of Practical Internal, 2015, 35 (11): 921-930. [马军, 王杰军, 张力, 等. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015-2016 版)[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 921-930.]
- [2] Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, et al. The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors [J]. Oncologist, 2012, 17(5): 715-724.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer and chemotherapy-induced anemia. 2011, V. 2 [EB/OL]. <http://www.nccn.org/index.asp>, 2011-08-01.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Cancer related fatigue version 2.2015[EB/OL]. <http://www.nccn.org>, 2015-01-22.
- [5] Bohlius J, Tonia T, Nuesch E, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients; systematic review and meta-analyses of published and unpublished data [J]. Br J Cancer, 2014, 111(1): 33-45.
- [6] Zhang F, Cheng FY, Cao LF, et al. A retrospective study: the prevalence and prognostic value of anemia in patients undergoing radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(244): 1-7.
- [7] Kim JH, Lee JM, Ryu KS, et al. The prognostic impact of duration of anemia during chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer [J]. Oncologist, 2011, 16(8): 1154-1161.
- [8] Walsh JC, Lebedev A, Aten E, et al. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(10): 1516-1554.
- [9] McKeown SR. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours—implications for treatment response [J]. Br J Radiol, 2014, 87(1035): 20130676.
- [10] Lee CT, Boss MK, Dewhirst MW, et al. Imaging tumor hypoxia to advance radiation oncology [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(2): 313-337.
- [11] Gikes DM, Semenza GL, Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(6): 430-439.
- [12] Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion [J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(5): 543-551.
- [13] Garzotto AR, Heine O, Turner M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of chemotherapy-induced anemia: comparisons from real-world clinical experience [J]. J Blood Med, 2014, 5(129): 43-48.
- [14] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia [J]. JAMA, 2008, 299(8): 914-924.
- [15] Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2009, 373(9674): 1532-1542.
- [16] Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis [J]. CMAJ, 2009, 180(11): E62-E71.
- [17] Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes [J]. Br J Cancer, 2010, 102(2): 301-315.
- [18] Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses [J]. Lung Cancer, 2012, (76): 478-485.
- [19] Bunn HF. Erythropoietin [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(3): a011619.
- [20] Yang ZH, Sun BC, Zhao XL, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor in hepatocellular carcinoma: correlation with vasculogenic mimicry and poor prognosis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4): 4033-4043.
- [21] Morais C, Johnson DW, Vesey DA, et al. Functional significance of erythropoietin in renal cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 14.
- [22] Rades D, Setter C, Dahl O, et al. Prognostic impact of erythropoietin expression and erythropoietin receptor expression on locoregional control and survival of patients irradiated for stage II/III non-small-cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(2): 499-505.
- [23] Todaro M, Turdo A, Bartucci M, et al. Erythropoietin activates cell survival pathways in breast cancer stem-like cells to protect them from chemotherapy [J]. Cancer Res, 2013, 73(21): 6393-6400.
- [24] Zhou B, Jeffrey S, Damrauer, et al. Erythropoietin promotes breast tumorigenesis through tumor-initiating cell self-renewal [J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 553-563.
- [25] Liang K, Esteva FJ, Albarracín C, et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation [J]. Cancer Cell, 2010(18): 423-435.

- [26] Rodgers GM 3rd, Becker PS, Blinder M, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(5):628–653.
- [27] Hedenus M, Ludwig H, Henry DH, et al. Pharmacovigilance in practice: erythropoiesis-stimulating agents [J]. Cancer Med, 2014, 3(5):1416–1429.
- [28] Gupta S, Singh PK, Bhatt MLB, et al. Clinical benefits of two different dosing schedules of recombinant human erythropoietin in anemic patients with advanced head and neck cancer [J]. Biosci Trends, 2010, 4(5):267–272.
- [29] Spaëth D, Desablens B, Rodon P, et al. Epoetin beta once-weekly therapy in anemic patients with solid tumors and non-myeloid hematological malignancies receiving chemotherapy [J]. Oncology, 2008, 74 (1–2):112–118.
- [30] Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2003, 362(9392):1255–1260.
- [31] Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12:CD003407.
- [32] Shenouda G, Zhang Q, Ang KK, et al. Long-term results of Radiation Therapy Oncology Group 9903: a randomized phase 3 trial to assess the effect of erythropoietin on local-regional control in anemic patients treated with radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Int J Radiat Oncol, 2015, 91(5):907–915.
- [33] FDA drug safety communication: erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): procrit, epogen and aranesp [EB/OL]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformation-forPatientsandProviders/ucm200297.htm>.
- [34] Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(14):1018–1026.
- [35] Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, et al. Randomised, phase III trial of epoetin-β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation [J]. Br J Cancer, 2011, 105(9):1267–1272.
- [36] Ohashi Y, Uemura Y, Fujisaka Y, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials [J]. Cancer Sci, 2013, 104(4):481–485.
- [37] Thomaidis T, Weinmann A, Sprinzl M, et al. Erythropoietin treatment in chemotherapy-induced anemia in previously untreated advanced esophagogastric cancer patients [J]. Int J Clin Oncol, 2014, 19(2):288–296.
- [38] Doleschel D, Rix A, Arns S, et al. Erythropoietin improves the accumulation and therapeutic effects of carboplatin by enhancing tumor vascularization and perfusion [J]. Theranostics, 2015, 5(8):905–918.

关于作者版面费汇款的有关要求

为了便于财务统一管理,防止商务网站虚假征稿骗取版面费,从2016年起作者缴纳版面费须从银行汇款,必须注明稿号、第一作者姓名。不接受邮局汇款,严禁用信件夹寄现金。同时由于营改增的实施,从2016年5月起,版面费发票改为国税发票,如您的版面费发票台头为贵单位名称,需提供贵单位的税号或组织机构代码证号,请您在百忙中,向贵单位财务部门咨询一下!并在网上投稿作者版面费登记栏中,完善税号登记信息,以便开具发票;如果您的版面费发票抬头是个人,则不需税号。谢谢合作!

相关问题,可以拨打 0571-88122280 进行咨询。

银行汇款

户名:浙江《肿瘤学杂志》社

账号:1202020009900009865

开户行:中国工商银行杭州半山支行