

РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лечение анемии и дефицита железа у онкологических больных: ЕОМО (Европейское общество медицинской онкологии) руководство по клинической практике[†]

M. Aapro¹, Y. Beguin^{2,3}, C. Bokemeyer⁴, M. Dicato⁵, P. Gascón⁶, J. Glaspy⁷, A. Hofmann⁸, H. Link⁹, T. Littlewood¹⁰, H. Ludwig¹¹, A. Österberg¹², P. Pronzato¹³, V. Santini¹⁴, D. Schrijvers¹⁵, R. Stauder¹⁶, K. Jordan¹⁷ & J. Herrstedt^{18,19}, от имени Комитета по созданию руководств ЕОМО*

¹Онкологический центр г. Женолье, Клиника г. Женолье, Женолье, Швейцария; ²Университет г. Льеж, Льеж; ³CHU г. Льеж, Льеж, Бельгия; ⁴Отделение онкологии, гематологии и ТКМ с подразделением пневмологии, Гамбургский университет, Гамбург, Германия; ⁵Гематология-онкология, Больница г. Люксембург, Люксембург, Люксембург; ⁶Отделение гематологии-онкологии, Клиническая больница г. Барселоны, Барселонский университет, Барселона, Испания; ⁷Отделение гематологии и онкологии, Медицинский факультет, Медицинская школа Дэвида Геффена в Калифорнийском университете в г. Лос-Анджелес, США; ⁸Медицинское общество гемотрансфузиологии, Лаксенбург, Австрия; ⁹Клиника медицины внутренних болезней, Westfal-Klinikum, Кайзерслаутерн, Германия; ¹⁰Отделение гематологии, больница Джона Рэдклиффа, Оксфорд, Великобритания; ¹¹Научно-исследовательский институт рака Вильгельминен, Больница Вильгельминен, Вена, Австрия; ¹²Каролинский институт и Каролинская больница, Стокгольм, Швеция; ¹³Medica Oncology, IRCCS Asiana Pedaliter Universitaria San Martino – IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Генуя; ¹⁴Отделение экспериментальной и клинической медицины, гематология, Флорентийский университет, Флоренция, Италия; ¹⁵Отделение медицинской онкологии, Ziekenhuisnetwerk Antwerpen, Антверпен, Бельгия; ¹⁶Медицинское отделение V (гематология и онкология), Инсбрукский медицинский университет, Инсбрук, Австрия; ¹⁷Медицинское отделение V, Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия; ¹⁸Онкологическое отделение, Больница Зеландского университета в Роскилле, Роскилле; ¹⁹Университет Копенгагена, Копенгаген, Дания

*Адрес для корреспонденции: Комитет по созданию руководств ЕОМО, головной офис ЕОМО, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Швейцария.
E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

[†]Утвержден Комитетом по созданию руководств ЕОМО: октябрь 2017 г.

Анемия и дефицит железа (ДЖ) представляют собой частые осложнения у пациентов с солидными опухолями или гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших лечение химиотерапевтическими средствами [1–3]. Зачастую анемия приводит к усталости, нарушению физических функций и снижению качества жизни (КЖ) [4–7]. Последствия анемии могут включать нарушение ответа на противораковую терапию и снижение общей выживаемости (ОВ), хотя их прямая причинно-следственная взаимосвязь пока не установлена [8, 9]. В данном новом ЕОМО руководстве по клинической практике описаны инструменты для оценки анемии, в том числе и у пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС), а также включены рекомендации по безопасному лечению индуцированной химиотерапией анемии (ИХА) стимуляторами эритропоэза (СЭ), препаратами железа для внутривенного (ВВ) или перорального применения, трансфузиями эритроцитов (RBC) и комбинацией этих видов лечения [10–13]. Основными задачами лечения анемии являются уменьшение или разрешение симптомов анемии, в особенности усталости, и улучшение КЖ при использовании минимального инвазивного лечения, которое корректирует причины возникновения анемии и является безопасным. Причины возникновения анемии заключаются, преимущественно, в нарушенной эритропоэтической активности и нарушенном гомеостазе железа и могут являться последствиями увеличения выброса воспалительных цитокинов по причине имеющегося рака и/или токсичности противораковой терапии. Кроме того, относительно редкими причинами анемии у больных раком являются дефицит витамина В12 и фолата.

Примечательно, что более половины пациентов с МДС характеризуются уровнем гемоглобина (Hb) <10 г/дл, что приводит к снижению функциональных возможностей и связанного со здоровьем КЖ, а > 80% этих пациентов нуждаются в трансфузии эритроцитов [14–17]. Однако СЭ не были одобрены Европейским

медицинским агентством (ЕМА) для использования у пациентов с МДС, несмотря на то, что они эффективно применялись для лечения МДС в течение как минимум 20 лет; их эффективность была продемонстрирована в рамках многочисленных клинических испытаний с опубликованными доказательствами для более, чем 2500 пациентов с МДС, получавших лечение СЭ [14]. Рандомизированные клинические испытания продолжаются.

С момента публикации руководства по клинической практике в отношении анемии Европейского общества медицинской онкологии (ЕОМО) в 2010 г.

[18] и последнего обзора Руководства по лечению анемии Европейской организации исследований и лечения рака (ЕОИЛР) в 2006 г. [19] (последнее обновление в 2007 г. [20]), клинический опыт использования СЭ и препаратов железа и понимание гомеостаза железа заметно расширились [10, 21]. Кроме того, специфические аспекты безопасности различных вариантов лечения были рассмотрены в рамках нескольких анализов и обзоров, проведенных в последние годы, хотя данные об использовании трансфузий крови у онкологических пациентов ограничены. По этой причине создание Руководства ЕОМО для диагностики и лечения анемии и ДЖ у онкологических больных расценивалось как необходимое. Кроме того, данные руководства охватывают аспекты, связанные с лечением анемии у пациентов с МДС и обновляют последние Руководства ЕОМО и European LeukemiaNet (ELN) по лечению МДС [15, 22].

Вопросы, рассматриваемые в данных руководствах, и соответствующие рекомендации включая уровни доказательности и классы рекомендаций [23], представлены в Таблице 1 для лечения

Таблица 1. Лечение анемии и дефицита железа (ДЖ) у пациентов с солидными опухолями или гематологическими злокачественными новообразованиями

Когда следует рассматривать лечение СЭ?

Лечение анемии с использованием СЭ следует рассматривать у подвергающихся ХТ пациентов после коррекции ДЖ и других основных причин ее возникновения кроме рака или его терапии [I, A].

Какие пациенты должны пройти курс лечения СЭ?

Лечение СЭ рекомендуется пациентам с симптоматической анемией, которые подвергаются ХТ [I, A] или комбинации ЛТ-ХТ [II, B] и имеют уровень Hb

<10 г/дл, а также пациентам с бессимптомной анемией, которые подвергаются ХТ и имеют уровень Hb < 8 г/дл.

Должны ли пациенты, не получающие лечение ХТ, лечиться с использованием СЭ?

Лечение СЭ не рекомендуется для пациентов, которые не подвергаются ХТ [I, A].

Какой диапазон Hb является целевым для лечения с использованием СЭ?

Целевой уровень Hb - стабильный уровень ~12 г/дл без трансфузии эритроцитов [I, A].

В каких дозах следует вводить СЭ?

Дозы должны соответствовать утвержденным инструкциям по применению для отдельных продуктов; рекомендуемые в настоящее время дозы составляют около 450 МЕ/неделю/кг массы тела для эпоэтинов альфа, бета и дзета; 6,75 мкг/кг массы тела один раз в 3 недели или 2,25 мкг/кг массы тела один раз в неделю для дарбэпоэтина альфа; и 20 000 МЕ один раз в неделю для эпоэтина тета [I, A].

Следует ли повышать дозы СЭ или заменить препараты СЭ у пациентов, не отвечающих на лечение в течение 4-8 недель?

За исключением пациентов, получающих эпоэтин тета (лечение которым начинается в преднамеренно низкой начальной дозе), эскалация дозы СЭ и переход от одного СЭ на другой у пациентов, не отвечающих на лечение в течение 4-8 недель, не рекомендуются. Пациенты, у которых в течение данного периода не получено подтверждения по меньшей мере начального отклика со стороны уровня Hb, лечение СЭ должно быть прекращено. Доза эпоэтина тета может быть удвоена через 4 недели в случае, если уровень Hb не повысился, по меньшей мере, на 1 г/дл, и использоваться до момента диагностирования функционального ДЖ (см. следующую рекомендацию) [I, A].

Какие пациенты должны пройти курс лечения препаратами железа?

Пациенты, подвергающиеся ХТ, с анемией (Hb < 11 г/дл или снижение Hb на ≥ 2 г/дл по сравнению с исходным уровнем ≤ 12 г/дл) и абсолютным ДЖ (сывороточный ферритин < 100 нг/мл) должны получать лечение железом с использованием ВВ препарата железа для коррекции ДЖ. При рассмотрении назначения терапии СЭ лечение препаратами железа следует проводить до начала и/или во время терапии СЭ в случае функционального ДЖ (TSAT < 20% и сывороточный ферритин > 100 нг/мл) [I, A].

Должны ли пациенты получать терапию ВВ препаратами железа без СЭ?

Терапия ВВ железом без дополнительной терапии анемии может быть назначена отдельным пациентам с функциональным ДЖ (TSAT < 20% и сывороточный ферритин > 100 нг/мл) [III, C].

Должны ли пациенты, подвергающиеся ХТ, получать терапию железом?

Лечение препаратами железа у пациентов, подвергающихся ХТ, должно быть ограничено. У пациентов, подвергающихся кардиотоксической ХТ, ВВ железо должно вводиться до или после (не в тот же день) введения ХТ или в конце цикла лечения [III, C].

В каких дозах следует использовать ВВ железо?

Пациенты с подтвержденным функциональным ДЖ должны получать дозу 1000 мг железа в виде однократной дозы или нескольких доз в соответствии с инструкциями по применению доступных ВВ препаратов железа. Пациенты с подтвержденным абсолютным ДЖ должны получать дозу ВВ железа в соответствии с утвержденными инструкциями по применению доступных лекарственных средств до коррекции ДЖ [I, A].

Каким пациентам показаны трансфузии эритроцитов?

У пациентов с уровнем Hb < 7-8 г/дл и/или тяжелыми симптомами, связанными с анемией (даже при более высоких уровнях Hb), и необходимостью немедленного повышения Hb и улучшения симптомов, является оправданным незамедлительное проведение трансфузии эритроцитов [II, B].

ХТ - химиотерапия; СЭ - стимулятор эритропоэза; Hb - гемоглобин; ДЖ - дефицит железа; ВВ - внутривенно; RBC - эритроциты; ЛТ - лучевая терапия; TSAT - насыщение трансферрина.

анемии и ДЖ у пациентов с солидными опухолями или гематологическими злокачественными новообразованиями и в Таблице 2 для лечения МДС. Данные рекомендации дополнительно изображены графически в форме алгоритмов лечения (Рисунки 1 и 2). В данной статье кратко рассматриваются конкретные аспекты, лежащие в основе рекомендаций и связанные с различными вариантами лечения.

Лечение анемии в популяции пациентов с солидными опухолями или с гематологическими злокачественными новообразованиями

СЭ

Показано, что СЭ повышают уровень Hb и уменьшают потребность в трансфузиях эритроцитов у онкологических больных, подвергающихся химиотерапии, [24–27] и одобрены для лечения ИХА с 1993 г. [28]. Кроме

того, мета-анализ 23 исследований, в которых сообщены результаты КЖ и которые охватывали 5584 пациентов, показал статистически достоверное различие между пациентами, получавшими лечение СЭ и контрольными препаратами, в отношении параметров КЖ и связанных с усталостью симптомов, а также связанных с анемией симптомов [29] (Таблица 3). Однако авторы полагают, что данный вывод не является важным с клинической точки зрения. Наоборот, опыт работы с пациентами, отвечающими на терапию, и проведенный недавно опубликованный мета-анализ 37 рандомизированных, контролируемых исследований с участием 10581 пациента указывают на малое, но клинически важное улучшение симптомов анемии [30].

Поскольку ранние исследования дозирования эпоэтина бета не показали различия в отклике уровня Hb в дозах до 5000 и 10 000 МЕ/сутки (соответственно, до 500 и 1000 МЕ/кг/неделю у пациентов массой 70 кг) [31], и ввиду отсутствия отдельного исследования по эскалации дозы, которое продемонстрировало бы ее преимущество, эскалация дозы у пациентов, не отвечающих на терапию в течение 4-8 недель, не рекомендуется (за исключением эпоэтина тета,

Таблица 2. Лечение анемии у пациентов с МДС

Когда следует назначать лечение СЭ?^a

Лечение анемии СЭ следует назначать пациентам с МДС с симптоматической анемией, Hb < 10 г/дл, имеющим низкий или средний-1 риск (IPSS) или очень низкий или средний риск (IPSS-R), менее двух трансфузий эритроцитов в месяц и/или EPO сыворотки < 500 МЕ/л [1, A].

В каких дозах следует вводить СЭ?

СЭ следует вводить в форме фиксированной дозы, один раз в неделю, подкожно в начальной дозе в диапазоне 30 000-80 000 МЕ рекомбинантного человеческого EPO (начальная доза эпоэтина тета - 20 000 МЕ) или в дозе до 300 мкг дарбэпоэтина альфа [1, A].

Как следует лечить пациентов с МДС, которые не отвечают на терапию СЭ?

У пациентов, которые не отвечают на терапию СЭ по прошествии 8-12 недель, должен быть добавлен Г-КСФ в дозе ~ 300 мкг/неделю, разделенной на 2-3 приема. Трансфузии эритроцитов или введение исследуемых лекарственных средств должны рассматриваться в качестве терапии второй линии у пациентов без делеции 5q, а введение леналидомида - у пациентов с делецией 5q [1, A].

Как следует лечить зависящих от трансфузий имеющих анемию пациентов с МДС?

Пациентам, которым требуется проведение 2 или более трансфузий эритроцитов в месяц, следует назначать лечение исследуемым лекарственным средством или поддерживающей терапии с использованием трансфузий эритроцитов в случае делеции 5q или с использованием леналидомида в случае пациентов с делецией 5q [1, A].

^aНе все СЭ одобрены ЕМА для использования у пациентов с МДС. Эпоэтин альфа одобрен ЕМА для лечения симптоматической анемии (концентрация гемоглобина ≤ 10 г/дл) у взрослых пациентов с низким или средним-1 уровнем риска развития первичного МДС, которые имеют низкий уровень EPO сыворотки (< 200 МЕ/мл).

ЕМА - Европейское медицинское агентство; EPO - эритропоэтин; СЭ - стимулятор эритропоэза; Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; Hb - гемоглобин;

IPSS - Международная прогностическая балльная система; IPSS-R - пересмотренная Международная прогностическая балльная система; МДС - миелодиспластический синдром; RBC - эритроциты.

низкая начальная доза которого должна быть увеличена в два раза по прошествии 4 недель, если отклик Hb составляет < 1 г/дл). Вместо этого, лечение СЭ, в случае отсутствия ответа со стороны уровня Hb, в этот момент должно быть остановлено. Подтверждение различий в эффективности СЭ (Таблица 4) отсутствует, поэтому рекомендаций в отношении перехода с одного лекарственного средства на другое, в случае недостаточного ответа, сделано быть не может. Ввиду возможных проблем с безопасностью, мы по-прежнему рекомендуем, чтобы лекарственные средства не менялись без осуществления надлежащего контроля и без уведомления лечащего врача [V, C].

Связано ли использование СЭ со смертностью и прогрессированием опухолей?

В конце 2000 г. обсуждалась безопасность СЭ, после того как результаты мета-анализов позволили предполагать, что лечение СЭ может оказывать влияние на смертность онкологических больных [32, 33], особенно при превышении целевых уровней Hb 12 г/дл [34-38]. Следовательно, целевой диапазон Hb, рекомендуемый для лечения СЭ, составляет 10-12 г/дл, а подъема Hb > 2 г/дл в течение 4 недель следует избегать. В 2014 г. в исследовании у имеющих анемию пациентов с метастатическим раком молочной железы было сделано предположение о том, что добавление эритропоэтина (EPO) к стандартной терапии при целевом уровне Hb > 12 г/л не соответствовало критериям меньшей эффективности в отношении выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению со стандартной терапией [39]. Однако, полное разделение кривых PFS и OS вряд ли можно объяснить несколькими неделями лечения EPO. В частности, последний Кохрановский обзор включал анализ подгрупп и показал статистически достоверное различие смертности в ходе исследований у пациентов с исходным уровнем Hb > 12 г/дл, но не для категорий Hb < 10 г/дл и Hb 10-12 г/дл, что соответствует утверждению, в настоящее время предельному, значению для инициации и целевому диапазону Hb для терапии СЭ [29]. За исключением одного исследования с целевым диапазоном Hb выше указанного в руководстве (BEST, целевой Hb 12-14 г/дл [36]), эффект не являлся статистически значимым [отношение рисков; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,09 (0,97-1,23)]. Данные масштабных исследований [40-42] и других мета-анализов [43-47], которые были получены с момента изменения инструкции по применению, не выявили влияния СЭ на риск прогрессирования заболевания. Ретроспективный анализ 47342 пациентов, подвергавшихся химиотерапии из базы данных SEER-Medicar (1991-2002 гг., включая 12 522 пациентов, получавших СЭ), продемонстрировал аналогичное OS как с использованием, так и без использования СЭ [48]. В ноябре 2014 г. эти данные послужили причиной

того, что Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE) в Великобритании указал, что СЭ (эпоэтин альфа, бета, тета и дзета и дарбэпоэтин альфа) рекомендуются, в пределах их регистрационных удостоверений, для применения в качестве вариантов лечения анемии у онкологических пациентов, подвергающихся химиотерапии. Если различные СЭ подходят для лечения в равной степени, для проведения курса лечения следует использовать лекарственное средство с наименьшей стоимостью приобретения [49]. В целом, в настоящее время, клиническое подтверждение (ни отдельных исследований, ни мета-анализов), указывающих на влияние СЭ на стимуляцию прогрессирования заболевания или рецидивов при использовании в рамках инструкции по применению и следующих рекомендаций по лечению ИХА, отсутствует [1, A] [29].

EPO-рецептор и рост опухоли

В некоторых отчетах сделано предположение о потенциальной роли EPO-рецептора (EpoR) на опухолевых клетках в прогрессировании опухоли [50-52], в то же время была спорная дискуссия о том, являлись ли тесты на экспрессию EpoR достаточно специфичными [53], и в достаточной ли мере была проверена функциональность обнаруженного EpoR (например, активация STAT5 [54]) [55-58]. В частности, в первых публикациях, указывающих на экспрессию EpoR в линиях раковых клеток, использовалось поликлональное антитело [53], в то время как в более поздних публикациях против EpoR использовалось моноклональное (более специфическое) антитело и данный рецептор не мог быть показан [57, 59]. Результаты, указывающие на то, что EPO может антагонизировать анти-HER2 терапию при раке молочной железы через Jak2-опосредованную передачу сигналов [60], говорят о необходимости дальнейшего исследования данного механизма. В последних *in vitro* исследованиях выключение EpoR снижало пролиферацию различных линий опухолевых клеток [61, 62], в то же время многие линии опухолевых клеток и раковые клетки первичного рака почек экспрессируют конститутивно фосфорилированный (активный) EpoR [63]. В моделях опухолей животных EPO не усиливал пролиферацию линий опухолевых клеток и не влиял на смертность [52, 64].

СЭ и риск и профилактика (предотвращение) тромбоэмболических осложнений

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭ) представляют собой известный риск использования СЭ у онкологических пациентов [45], при этом риск ВТЭ повышается

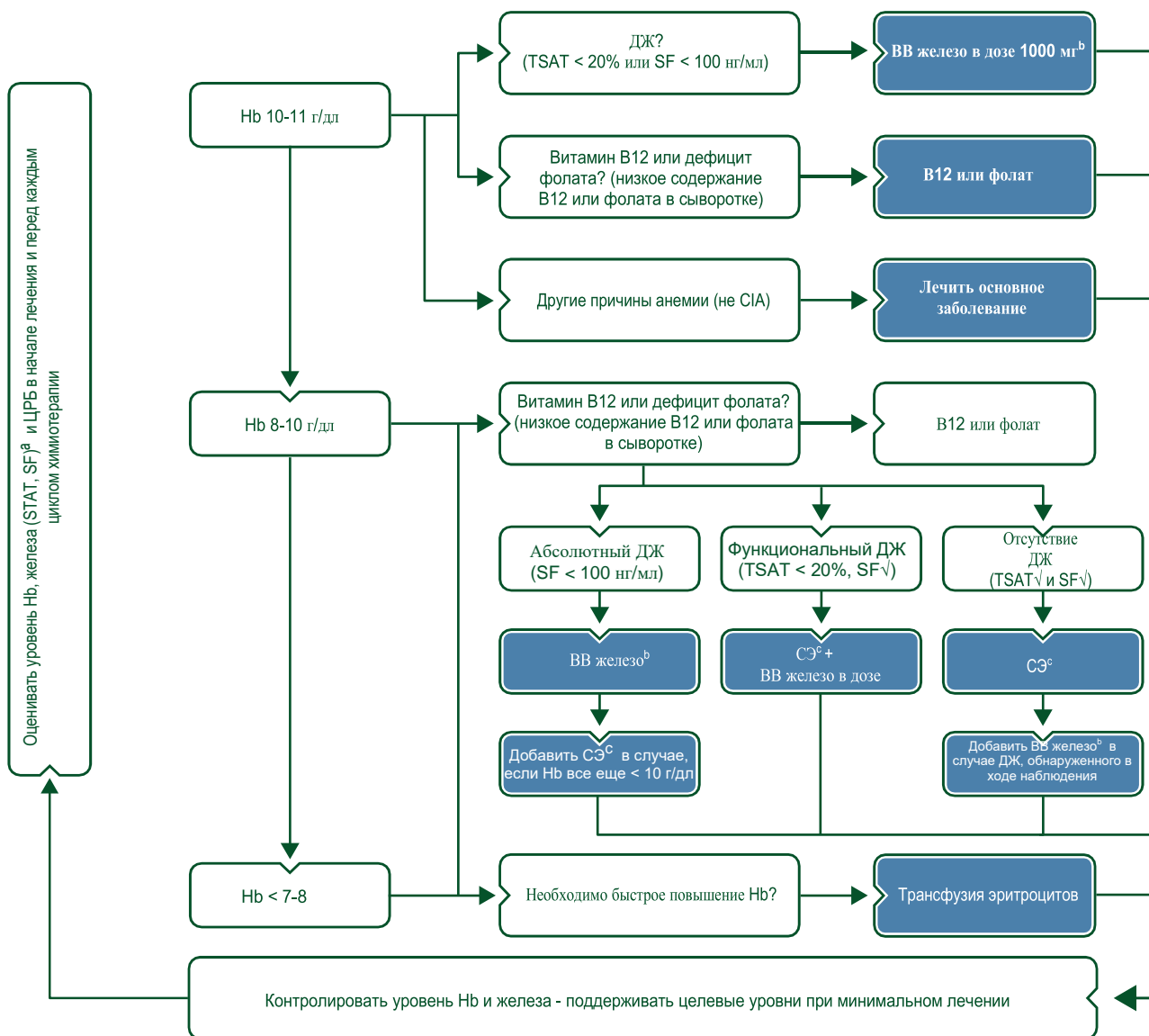


Рисунок 1. Лечение индуцированной химиотерапией анемии у пациентов с солидными опухолями или гематологическими злокачественными новообразованиями.
^aДругие параметры для нарушенного статуса железа: % гипохромных клеток (%НУРО) >5% и содержание Hb в ретикулоцитах (CHr) <28 пг.
^bВВ железо, которое вводится в форме однократной дозы железа 1000 мг или эквивалентной общей дозы в форме нескольких инфузий в зависимости от доступных лекарственных средств ВВ железа.
 Железо для перорального применения следует назначать только пациентам с уровнем ферритина <30 нг/мл и заболеваниями невоспалительной природы [ЦРБ <5 мг/л].
^cДозу СЭ следует назначать в соответствии с утвержденными инструкциями по применению (т.е. 450 МЕ/неделю/кг массы тела для альфа, бета и дзета эпоэтинов; 6,75 мкг/кг массы тела раз в 3 недели или 2,25 мкг/кг массы тела один раз в неделю для альфа дарбэпоэтина; 20000 МЕ один раз в неделю для тэта эпоэтина, которая может быть повышена в два раза по прошествии 4 недель в случае недостаточного ответа). Эскалации дозы СЭ или переход на другой СЭ у пациентов, которые не отвечают на терапию в течение 4-8 недель не рекомендуется; лечение СЭ в таком случае должно быть прекращено.
 √, нормальный; CIA - индуцированная химиотерапией анемия; ЦРБ - с-реактивный белок; СЭ - стимулятор эритропоэза; Hb - гемоглобин; ДЖ - дефицит железа; ВВ - внутривенное введение; RBC - эритроциты; ФС ферритин сыворотки; TSAT - насыщение трансферрина.

в 1,5 раза. Наиболее важными факторами риска развития ВТЭ являются высокий гематокрит, пожилой возраст, неподвижность в течение длительного периода времени, злокачественное заболевание, обширное хирургическое вмешательство, множественная травма, ВТЭ в анамнезе и хроническая сердечная недостаточность [43]. Кроме того, некоторые типы опухолей (например, рак поджелудочной железы) и схемы лечения (например, лечение с помощью СЭ и/или иммуномодулирующих препаратов при множественной миеломе) ассоциированы с повышенным риском развития ВТЭ [65, 66]. Клиническое подтверждение того, повышает ли в дальнейшем лечении СЭ риск ВТЭ при их добавлении к иммуномодулирующему лечению леналидомидом или талидомидом у пациентов с множественной миеломой не является окончательным и может зависеть от

используемых в дизайне исследования видов лечения [67, 68]. В отсутствие проспективных рандомизированных исследований, демонстрирующих то, что антитромботическая терапия снижает риск развития ВТЭ у пациентов, получающих лечение СЭ, проведение профилактической антитромботической терапии не рекомендуется, также следует соблюдать рекомендации ЕОМО в отношении ВТЭ [69]. Другие руководства по данной теме изданы Национальной комплексной онкологической сетью (NCCN) [70] и Американским обществом клинической онкологии (ASCO) [71]. Примечательно, что ВТЭ может быть частично ассоциирована с тромбоцитозом, что коррелирует с ДЖ, который может возникнуть в результате быстрого потребления доступного железа

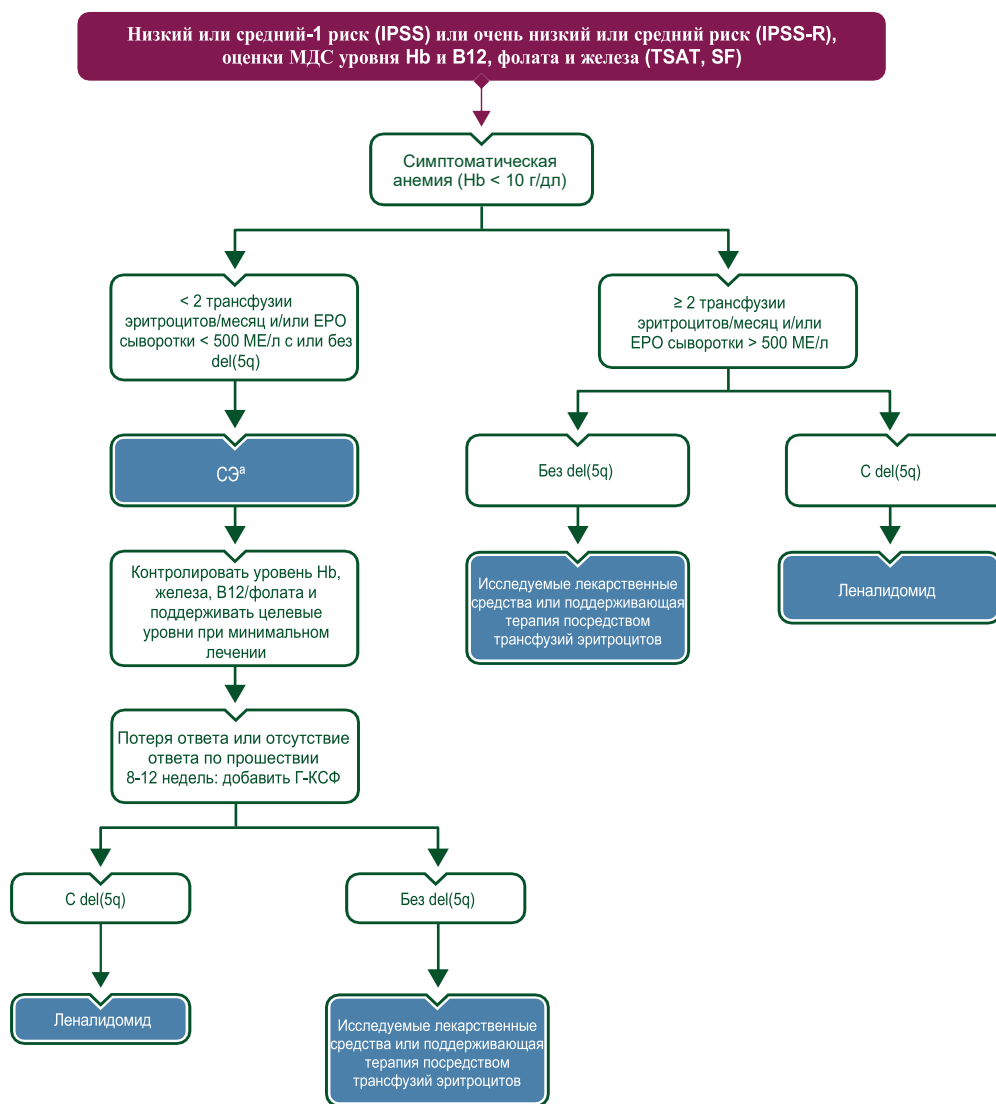


Рисунок 2. Лечение индуцированной химиотерапией анемии у пациентов с очень низким или промежуточным риском развития МДС.

^aВВ введение железа может назначаться получающим лечение СЭ пациентам, имеющим дефицит железа и не требующим проведения трансфузии. EPO - эритропоэтин; СЭ - стимулятор эритропоэза; Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; Hb - гемоглобин; IPSS - Международная прогностическая балльная система; IPSS-R - пересмотренная Международная прогностическая балльная система; МДС - миелодиспластический синдром; RBC - эритроциты; FC - ферритин сыворотки; TSAT - насыщение трансферрина. Адаптировано из [22].

повышенным синтезом эритроцитов после лечения СЭ, но данное предположение требует дальнейшего изучения [72, 73]. В целом, отдельные риски и виды опасностей должны быть сбалансированы и обсуждены с пациентом [V].

ДЖ у пациентов с солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями

ДЖ определяется недостаточной доступностью железа для выполнения клетками их функций, наиболее важной среди которых является синтез гема для эритропоэза [74]. Абсолютный ДЖ относится к истощению запаса железа, тогда как функциональный ДЖ означает недостаточную доступность железа, несмотря на накопленные запасы железа; он может быть обусловлен либо секвестрацией железа в запасах железа, либо повышенной потребностью в железе во время эритропоэтической терапии [10, 75, 76]. У онкологических больных абсолютный ДЖ обусловлен, главным образом, кровотечением, в то время как другие

причины, такие как недостаточная кишечная резорбция железа, например, из-за плохого питания, обычно имеют незначительное значение. Наиболее важное значение имеет то, что гомеостаз железа у онкологических больных зачастую нарушен по причине выброса провоспалительных цитокинов и повышенной регуляции гепцидина - основного регулятора усвоения и высвобождения железа [76]. Повышение уровня гепцидина приводит к недостаточному поступлению железа и функциональному ДЖ за счет интернализации ферропортина - наиболее важного трансмембранного канала для выхода железа из энтероцитов и макрофагов в кровотоки.

В 2006 году EORTC рекомендовала лечение препаратами железа для коррекции ДЖ до начала терапии СЭ [19], а также рекомендовала использовать ВВ железо у пациентов с абсолютными или функциональными ДЖ в обновленном руководстве 2007 г. [20]. Однако, какой-либо детальной информации об оценке статуса содержания железа или дозировании железа предоставлено не было, ввиду ограниченности доказательств на тот момент.

Таблица 3. Соотношение пользы и риска видов лечения анемии и ДЖ у онкологических больных

Польза	Риски или ограничения	
СЭ	<ul style="list-style-type: none"> Снижение числа трансфузий эритроцитарной массы Улучшение связанных с анемией симптомов 	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение числа тромбозных осложнений ИЭЦА в редких случаях^a Повышенная смертность у пациентов, не получавших противораковую терапию или только ЛТ Эффективен только у 60% пациентов Индукция функционального ДЖ и снижение ответа со временем
i.v. железо ^b	<ul style="list-style-type: none"> Коррекция ЖД-анемии Снижение числа трансфузий эритроцитарной массы Повышение ответа к СЭ 	<ul style="list-style-type: none"> Долгосрочная безопасность в онкологии еще не установлена в полной мере
Трансфузии эритроцитов	<ul style="list-style-type: none"> Незамедлительное повышение уровня Hb и гематокрита у 100% пациентов Быстрое улучшение связанных с анемией симптомов 	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение числа тромбозных осложнений Реакции на трансфузии и повышенная нагрузка на кровотоки Перенос известных/неизвестных патогенов Возможное снижение выживаемости при некоторых видах рака, леченных посредством хирургического вмешательства Повышенный риск развития инфекций по причине иммуносупрессии

^aПодтверждено документально только у пациентов с хронической почечной недостаточностью неонкологической природы.

^bЖелезо для перорального применения следует назначать только пациентам с абсолютным ДЖ (ферритин <100 нг/мл и заболеваниями невоспалительной природы (ЦРБ <5 мг/л).

ЦРБ - С-реактивный белок; СЭ - стимуляторы эритропоэза; Hb - гемоглобин; ДЖ - дефицит железа; ВВ - внутривенно; ИЭЦА - истинная эритроцитарная аплазия; RBC - эритроциты; ЛТ - лучевая терапия.

Таблица 4. Одобренные СЭ и ВВ препараты железа и одобренные дозы у пациентов с солидными опухолями или гематологическими злокачественными новообразованиями^{a,b}

СЭ	
Эпоэтин альфа	450 МЕ/кг подкожно один раз в неделю или 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю
Эпоэтин бета	30000 МЕ подкожно (т.е. , - 450 МЕ/кг массы тела у пациентов массой 70 кг) один раз в неделю или разделенные на 3–7 введений в неделю
Эпоэтин тета	20000 МЕ подкожно независимо от массы тела один раз в неделю, через 4 недели доза может быть увеличена в два раза в случае, если Hb
Эпоэтин дзета	450 МЕ/кг подкожно один раз в неделю или 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю
Дарбэпоэтин альфа	500 мкг (6,75 мкг/кг массы тела) подкожно один раз в три недели или 2,25 мкг/кг массы тела подкожно один раз в неделю
ВВ железо^c	
Железа глюконат	Максимальная доза для инфузии: 125 мг железа Минимальное время инфузии: 60 минут
Железа сахароза	Максимальная доза для инфузии: 200–500 мг железа Минимальное время инфузии: 30–210 минут
Железа декстран	Максимальная доза для инфузии: зависит от конкретного типа декстрана; обратитесь к инструкции по применению Минимальное время инфузии: 240–360 минут
Железа изомальтозид	Максимальная доза для инфузии: 20 мг/кг массы тела (до 1000 мг железа) Минимальное время инфузии: 60 минут
Железа карбоксимальтоза	Максимальная доза для инфузии: 20 мг/кг массы тела (до 1000 мг железа) Минимальное время инфузии: 15 минут

^aЭпоэтин альфа одобрен ЕМА для лечения МДС с низким или средним-1 уровнем риска развития МДС (см. текст).

^bБыло показано, что и оригинальное лекарственное средство, и биосимиляр, одобренные ЕМА, имеют схожую безопасность и терапевтическую эквивалентность в клинической практике.

^cИспользуйте в соответствии с показаниями для применения, утвержденными в вашей стране.

^dНизкомолекулярный декстран железа.

ЕМА - Европейское медицинское агентство; СЭ - стимулятор эритропоэза; Hb - гемоглобин; ВВ - внутривенно; МДС - миелодиспластический синдром.

Оценка содержания железа

ДЖ определяется по низкому насыщению трансферрина (TSAT <20%) и может дополнительно быть охарактеризован как абсолютный ДЖ (истощенные запасы железа, ферритин сыворотки < 30 нг/мл) или функциональный ДЖ (адекватные запасы железа с нормальным или повышенным ферритином сыворотки) [10]. Несмотря на то, что

исследование запасов железа в костном мозге до сих пор расценивается как стандартное, определение уровней ферритина в кровотоке используется в клинической практике для различения абсолютного и функционального ДЖ. При заболеваниях невоспалительной природы уровень ферритина сыворотки <30 нг/мл указывает на абсолютный ДЖ,

в то время как более высокие уровни обычно отражают достаточные запасы железа. Однако, при раке и других заболеваниях с активированным каскадом воспалительной реакции, ферритин проходит по пути воспалительных цитокинов. Следовательно, у пациентов с воспалением или раком, минимальные допустимые уровни должны быть увеличены до 100 нг/мл. Другие биологические маркеры ДЖ включают гипохромные, микроцитарные эритроциты, низкое содержание клеточного Hb в ретикулоцитах (CHr <28 пг) и повышенное процентное содержание гипохромных эритроцитов (% HYPО > 5%) в качестве маркеров как абсолютного, так и функционального ДЖ [10, 77]. Уровни растворимого трансферринового рецептора (sTfR) и протопорфирина цинка повышены у пациентов с абсолютным ДЖ, но при функциональном ДЖ значение sTfR обычно находится в нормальных пределах или является низким, за исключением значений, наблюдаемых при лечении СЭ [10, 78, 79]. Следует отметить, что уровни sTfR могут снижаться после проведения курса химиотерапии [80], тогда как у пациентов с повышенной эритропоэтической активностью (или при лечении СЭ) и сопутствующей химиотерапией они повышаются, ограничивая важность sTfR как индикатора содержания железа.

Клиническое подтверждение для лечения ВВ препаратами железа

В контролируемых клинических испытаниях, изучавших дополнительный прием железа у онкологических больных с анемией, подвергающихся терапии СЭ, ВВ введение железа (общие дозы в диапазоне 1000 мг железа) значительно улучшало гематологический ответ на лечение СЭ по сравнению с монотерапией СЭ [81-86] (Таблица 3). Отдельные исследования также показали дополнительные преимущества ВВ введения железа, такие как улучшение КЖ [81], снижение числа трансфузий эритроцитов [83] и доз СЭ [84]. Одно исследование показало отсутствие улучшения при ВВ введении железа и указывало на более высокая частоту развития нежелательных явлений в экспериментальном группе ВВ железа, но это исследование является необычным (вне утвержденных показаний к применению) и было завершено досрочно [87, 88]. В отличие от лечения ВВ железом, терапия пероральным железом не приводило к лучшим исходам по сравнению с контрольной группой, где препараты железа не применялись вовсе. И наоборот, положительные эффекты от ВВ введения железа были существенными со статистически достоверным улучшением уровня гематологического ответа, по сравнению с пероральным железом [81, 85]. Инфузия общей дозырасчетной потребности в железе была столь же эффективной, что и множественные инфузии более низких доз [81], однако, в зависимости от одобренной для конкретного препарата ВВ железа максимальной инфузионной дозы (Таблица 4), введение однократной дозы железа 1000 мг может быть более удобным для пациентов, чем введение нескольких более низких доз. Перенасыщение железом представляется маловероятным у пациентов с ИХА и уже обсуждалось для пациентов с МДС.

Ранее опубликованные исследования у пациентов с гинекологическим раком [89, 90] или с лимфоплазиями [91] и проспективные наблюдательные исследования [92, 93] показали, что у некоторых пациентов наблюдался положительный эффект от ВВ введения железа даже без сопутствующей терапии СЭ (повышение концентрации Hb, снижение потребности в трансфузии эритроцитов), но данный факт еще должен быть подтвержден в рамках более крупных рандомизированных испытаний. Хотя испытание с использованием монотерапии ВВ железом может рассматриваться в отношении отдельных пациентов с функциональным ДЖ, данный подход не может быть рекомендован для использования на основании доступных в настоящее время данных [III, C].

При ВВ введении железа не наблюдалось повышенного риска развития инфекции или сердечно-сосудистых заболеваний [81-86]. Однако, ВВ железо не следует назначать пациентам с активной инфекцией. Следует избегать одновременного введения ВВ железа и проведения кардиотоксической химиотерапии, при этом ВВ железо следует вводить до или после химиотерапии или в конце цикла лечения [III, C]. ЕМА больше не рекомендует введение тестовой дозы для прогнозирования/предотвращения аллергических реакций (в основном наблюдаются для декстранов железа [94]); однако ЕМА рекомендует, чтобы ВВ препараты железа вводились исключительно персоналом, прошедшим обучение по оценке и лечению анафилактических и

анафилактических реакций, и только в случае незамедлительного доступа к реанимационному оборудованию. Пациенты должны подвергаться тщательному мониторингу на предмет симптомов реакций гиперчувствительности в течение, по меньшей мере, 30 минут после каждого введения ВВ железа [95].

Связано ли железо с прогрессированием опухоли?

Ни одно из исследований, изучавших лечение ВВ железом в комбинации СЭ не продемонстрировало индукцию или увеличение прогрессирования опухолей [81-86]; однако периоды наблюдения этих испытаний были довольно короткими, и существует неопределенность в отношении возможных поздних эффектов лечения железом у онкологических больных. Одно проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование с более длительным наблюдением, которое включало группы лечения с и без ВВ введения железа и проводилось на ограниченном числе пациентов с лимфомаплазиями и аутологичной трансплантацией гематопоэтических стволовых клеток, не продемонстрировало отрицательного воздействия ВВ железа на PFS (медиана наблюдения - 1,4 года, диапазон - от 89 дней до 9,5 лет) [96]. Результаты доступных эпидемиологических и доклинических исследований зачастую являются противоречивыми, а в ходе проведения большей части экспериментов использовались внутримышечное или внутривенное введение, высокие концентрации железа и/или не используемые в клинических условиях препараты железа, такие как нитрилтриацетат трехвалентного железа, которые не отражают клиническую ситуацию для онкологических пациентов с дефицитом железа, которые получают одобренные ВВ препараты железа для нормализации уровня Hb [97, 98]. Развившиеся в результате применения препаратов железа нежелательные явления с наибольшей вероятностью были связаны с высокими концентрациями лабильного (не связанного с трансферрином) железа, которое катализирует образование активных форм кислорода, приводящих к окислительному повреждению клеточных компонентов, включая ДНК [99, 100]. Перегрузка железом гепатоцитов с циррозом, которая может наблюдаться при наследственном гемохроматозе, имеет установленную взаимосвязь с развитием рака печени [101], и, вероятно, существует взаимосвязь между высоким потреблением железа с пищей и колоректальным раком [102]. Примечательно, что модели, в рамках которых железо исследовалось в качестве потенциального промотора роста опухоли, не продемонстрировали влияния железа при использовании в качестве монотерапии [103]. Некоторые исследования на животных показали, что прогрессирование опухоли происходит в случае применения больших количеств железа [104]; однако, в настоящее время клиническое подтверждение подобного эффекта отсутствует. Данный вопрос не был подвергнут конкретному изучению, за исключением одного исследования [96] и должен быть тщательно изучен.

Трансфузия

Трансфузии эритроцитов имеют долгую историю использования с доказательством положительного воздействия на пациентов, имеющих симптомы тяжелой анемии или кровотечения и при этом требуют быстрого повышения уровня Hb и гематокрита до нормальных лабораторных значений. Литературные данные о трансфузиях эритроцитов в популяции онкологических больных получены, в основном, для пациентов, подлежащих хирургическому вмешательству. Доступные литературные данные о пациентах, получающих химиотерапию, ограничены, и каких-либо рандомизированных исследований, в которых сравнивалось бы число трансфузий эритроцитов у таких пациентов или сравнивалось бы использование СЭ с трансфузиями эритроцитов, не проводилось. Пациенты с не угрожающей жизни формой анемии и ИХА зачастую получают трансфузии эритроцитов в качестве рутинного лечения [105, 106], несмотря на ограниченные доказательства значительного терапевтического эффекта [107, 108], до коррекции состояния основного заболевания.

Достижения в области молекулярного тестирования известных патогенов и потенциальных несовместимостей доноров и реципиентов улучшили, с течением времени, общую безопасность трансфузий эритроцитов. Тем не менее, все еще остается риск передачи неизвестных или возникающих патогенов до разработки и внедрения эффективных тестов (Таблица 3) и повышенный риск инфицирования, по причине связанной с трансфузией иммуносупрессии [109]. Кроме того, хранившаяся аллогенная кровь может вызывать протромботические, а также воспалительные реакции (называется «старение компонентов крови») [110-112]. Что касается онкологической хирургии, результаты крупных популяционных исследований и мета-анализ позволили предположить наличие независимой связи между трансфузиями эритроцитов и повышенным риском смертности, заболеваемости и рецидивов рака, соответственно [113-116]. Мета-анализ исследований, в которых проводилось сравнение ограничительных или свободных пороговых значений для трансфузии эритроцитов, главным образом, у пациентов с ортопедическими, сердечно-сосудистыми или кровоточащими заболеваниями, показал значительное снижение доли пациентов, которым проведена трансфузия, и количества переливаемых единиц эритроцитов без негативного влияния на смертность, заболеваемость и функциональный исход [117-120]. Анализ исследований с ограничительным пороговым значением Hb <7 г/дл показал значительное снижение общей и внутрибольничной смертности, частоты развития повторного кровотечения, острого коронарного синдрома, отека легких и бактериальной инфекции при использовании ограничительного подхода в сравнении с либеральной стратегией [118]. Вне зависимости от того, что более высокое пороговое значение для трансфузии может быть оправданным у пациентов с особыми состояниями (например, острый коронарный синдром) [121], их изучение является обязательным. В случае онкологического заболевания кампания Американского общества гематологии «Выбираем мудро®» и другие руководства по лечению анемии рекомендуют осуществлять трансфузии только минимального количества эритроцитов, необходимого для облегчения симптомов тяжелой анемии для того, чтобы вернуть уровень Hb пациента в безопасный диапазон (например, 7-8 г/дл у стабильных без сердечных заболеваний пациентов) [11, 13, 122, 123].

Рекомендуется проводить трансфузии эритроцитов, в первую очередь, у пациентов с тяжелыми симптомами анемии, нуждающихся в быстром улучшении уровня Hb [II, B]. Концепция по принятию каждой разумной меры по увеличению и поддержанию эндогенной массы эритроцитов пациента на ранних стадиях и поддерживать на протяжении всего цикла лечения, предупреждая, таким образом, проведение трансфузий, была разработана для пациентов без онкологических заболеваний и называется «Менеджмент крови пациента» (МКП). Концепция основана на: 1) оптимизации собственной эритроцитарной массы пациента, 2) минимизации кровопотери и кровотечения и 3) оценке физиологической переносимости анемии. Ее применение должно сопровождаться проведением сопутствующей всесторонней оценки гематологического статуса пациента при первом обращении и на протяжении всего курса лечения. МКП уже хорошо зарекомендовал себя в области элективной ортопедической хирургии и в Австралийском национальном управлении по вопросам обращения с кровью [124-126]. Подробный обзор исследований, в рамках которых проводилась оценка влияния трансфузий на исходы у пациентов (включая ишемические события, которые являются второй главной причиной смертности у онкологических больных [127]), заслуживает внимания, но выходит за рамки данных руководств.

Лечение анемии у пациентов с МДС

Примечательно, что лечение ассоциированной с МДС анемии отличается по нескольким аспектам от приведенных выше рекомендаций для солидных опухолей или других гематологических злокачественных новообразований, таких как множественные миеломы или лимфомы. Утвержденная ЕМА в 2017 г. инструкция по применению СЭ для эпоэтина альфа (Краткая характеристика лекарственного средства) включает в себя информацию о лечении некоторых пациентов с МДС. На основании доступных данных и опубликованных прогнозных оценок [128, 129], в указанные руководства по лечению анемии (Таблица 1 и Рисунок 2) и другие международные, а также национальные

руководства по лечению МДС [15, 22, 130-132] включены рекомендации по использованию СЭ для лечения ассоциированной МДС анемии, а несколько стран утвердили и возмещают стоимость СЭ для лечения по данному показанию. Использование исследуемых методов лечения (предлагаемых в качестве терапии второй линии), которые в настоящее время изучаются в рамках клинических испытаний, более подробно обсуждается в ЕОМО Руководстве по клинической практике для МДС [22].

Многие пациенты с МДС имеют нормальные или даже повышенные запасы железа по причине неэффективного эритропоэза в комбинации с регулярными трансфузиями эритроцитов и требуют проведения хелатирования железа для снижения избыточной концентрации железа. Прочие риски и ограничения для трансфузии эритроцитов, которые не являются специфичными для МДС, обсуждены в отдельном разделе «Трансфузии эритроцитов» выше.

Клиническое подтверждение использования СЭ при МДС

Оценка эффективности рекомбинантного человеческого ЕРО (rHuEPO) и дарбэпоэтина у пациентов с МДС проводилась в рамках трех мета-анализов [133-135]. В первом мета-анализе (59 исследований, 1936 пациентов) проведен отдельный анализ контролируемых исследований и исследований с одной группой лечения [135]. В контролируемых испытаниях с участием преимущественно пациентов с низким или средним-1 риском (согласно Международной прогностической балльной системе (IPSS)), рандомизированных для введения rHuEPO (как с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ), так и без них), ответ со стороны уровня Hb наблюдался у 27,3% пациентов из группы СЭ в сравнении с 6,7% в контрольных группах ($P < 0,01$). В исследованиях с одной группой лечения объединенные уровни ответов составили 32,1% для rHuEPO и 48,1% для дарбэпоэтина альфа. Группы пациентов с более низкими эндогенными уровнями ЕРО в начале исследования, более длительными периодами лечения или дополнительным приемом железа продемонстрировали более высокие уровни ответов со стороны Hb. Второй мета-анализ (30 исследований, 1314 пациентов), который включал более поздние испытания с использованием более высоких доз СЭ, показал общие уровни ответа 57,6% (rHuEPO) и 59,4% (дарбэпоэтин альфа) [133]. Три фактора позволяли прогнозировать ответ на лечение rHuEPO: исходный уровень ЕРО сыворотки <500 МЕ/л, Франко-Британский-Американский (FAB) класс [либо рефрактерная анемия (РА), либо РА с избытком бластов (РАИБ)] и фиксированные, а не скорректированные по массе дозы. Ни один из этих двух мета-анализов не показал повышенный риск развития гематологических или сердечно-сосудистых событий или лейкемических трансформаций у пациентов, получающих лечение СЭ. Какого-либо прямого сравнения между различными СЭ не могло быть сделано. Третий мета-анализ (15 исследований, 741 пациент) показал эквивалентный эритроидный ответ у пациентов, получающих rHuEPO альфа в форме монотерапии (в стандартной дозе 30000-40000 МЕ в неделю) или в комбинации с Г-КСФ или ГМ-КСФ [134]. Высокодозовая монотерапия rHuEPO альфа (60000-80000 МЕ в неделю) привела к значительно более высоким уровням ответа по сравнению с лечением в стандартной дозе (64,5% против 49,0%). Достижение более высоких уровней ответа при использовании более высоких доз ЕРО были не зависело от подтипа или классификации FAB и проведения трансфузий. До сих пор какого-либо подтверждения негативного влияния на выживаемость или развитие острого миелолейкоза (ОМЛ) в проспективных исследованиях или при использовании групп исторического контроля не получено [136-138]; однако, СЭ не должны использоваться у пациентов с прогрессированием до ОМЛ. Проспективные рандомизированные исследования не показали преимуществ ОР лечения СЭ у пациентов с МДС. В отличие от пациентов с солидными опухолями, какая-либо взаимосвязь между использованием СЭ и возникновением тромбоза у пациентов с МДС, вероятно, отсутствует [139], хотя это может быть обусловлено тем фактом, что пациенты с МДС лишь изредка принимают(ли) СЭ для достижения уровней Hb >12 г/дл.

Биосимиляры и последующие лекарственные средства

гHuEPO и рекомбинатный Г-КСФ были первыми биотехнологическими лекарственными средствами, использовавшимися в гематологии. Совсем недавно ЕМА выдал регистрационные удостоверения для последующих лекарственных средств (биосимиляров) эпоэтина [140, 141]. Биосимиляр - это биологическое лекарственное средство (лекарственное средство, произведенное или полученное из биологического источника), схожее с другим биологическим лекарственным средством, который уже одобрено для применения в Европе [142]. Биологические лекарственные средства, подобные референтному лекарственному средству, как правило, не соответствуют всем условиям, которые должны быть удовлетворены в случае дженерического лекарственного средства, в основном из-за характеристик процесса их производства, используемого сырья и молекулярные характеристики. Для регистрации биосимиляров требуется проведение исследований, демонстрирующих то, что продукт подобен референтному лекарственному средству и не имеет каких-либо значимых отличий от референтного лекарственного средства с точки зрения качества, безопасности или эффективности, при этом количестве информации о безопасности и требуемой эффективности обычно необходимо в объеме, меньшем по сравнению с регистрацией оригинального биологического лекарственного средства [143].

Примечательно, что только лекарственные средства, которые были одобрены, произведены и распределены в соответствии со строгим руководством в отношении биосимиляров от регуляторного органа, такого как ЕМА или Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), следует рассматривать в качестве биосимиляров и их необходимо отличать от продуктов, которые не производятся и не контролируются в отношении качества, в соответствии с руководством в отношении биосимиляров, или даже от контрафактных лекарственных средств. Использование препаратов эпоэтина, которые не были одобрены ЕМА, было связано с повышенной частотой опосредованной антителом истинной эритроцитарной аплазия (ИЭЦА). Среди 30 пациентов с почечной недостаточностью, которые перенесли неожиданную потерю ответа при переходе с оригинального эпоэтина, 23 пациента показали положительный результат на антитела к гHuEPO и все они имели ИЭЦА в сравнении с отсутствием данного заболевания у 7 отрицательных на антитела пациентов [144]. Связан ли повышенный уровень опосредованных антителом случаев ИЭЦА с использованием неоригинального лекарственного средства с контролируемым качеством или обусловлен повышенной встречаемостью идиопатической ИЭЦА в популяции [145] или повышенным содержанием белковых агрегатов в контрафактной или контрабандной продукции с прерванной холодовой цепью (2-8 °C) [146] не может быть выяснено.

Прямые сравнительные испытания и длительное наблюдение с использованием биосимиляров эпоэтина, которые были произведены и распределены в соответствии с утвержденными и регулярно обновляемыми руководствами в отношении биосимиляров, такими как научно-методические руководства в отношении лекарственных средств биосимиляров, изданные ЕМА, показали безопасность и терапевтическую эквивалентность биосимиляров и оригинального лекарственного средства у пациентов с почечной недостаточностью [147-150] и онкологических больных [151]. Эффективность эпоэтина-биосимиляра была также продемонстрирована у пациентов с ИХА в клинической практике [152].

Независимо от того, какой эпоэтин был использован для инициации лечения, следует избегать переход с одного препарата на другой для продемонстрировавших ответ и стабильных пациентов [153]. Это позволит предотвратить проблемы с иммуногенностью и путаницу в отчетах со стороны фармаконадзора [V, C]. Автоматическая замена может быть разрешена только у пациентов, невосприимчивых к лекарственному средству, и только в случае, если врач-клиницист подтверждает терапевтическую эквивалентность [153]. Кроме того, надежный мониторинг исходов лечения биосимилярами имеет очень

важное значение для существенного увеличения числа зарегистрированных пациенто-лет лечения сверх количества, затребованного при регистрации лекарственного средства; и это другая причина того, почему следует избегать использования различных лекарственных средств у одного пациента. В настоящее время лечение проводится по алгоритму, принятому для дженерических лекарственных средств. Однако в последнее время наблюдается рост числа клинических [154-157] и доклинических [158] доказательств, вызывающих сомнения относительно равноценности и/или взаимозаменяемости данных сложных лекарственных средств [159]. Беспокойство относительно регуляторной оценки последующих лекарственных средств, содержащих наночастицы железа, также было выражено ЕМА в аналитическом докладе о требованиях к доклиническим и клиническим данным [160]. Соответственно, новые регуляторные подходы, которые в большей степени ориентированы на сопоставимость в плане клинической безопасности и терапевтической эффективности, необходимы (и разрабатываются) для регистрации последующих лекарственных средств, таких как небиологические комплексные препараты [161, 162]. Что касается биосимиляров, перехода от одного препарата к другому и автоматической замены у пациентов, состояние которых контролируется достаточным образом, следует избегать [V, c].

Выводы

Наибольшее количество информации при лечении симптоматической ИХА доступно для СЭ. Лечение СЭ является относительно безопасным, за исключением повышенного риска ВТЭ и развития ИЭЦА в очень редких случаях. При использовании вне одобренных показаний к применению СЭ были связаны с повышенной смертностью.

Было показано, что ВВ препараты железа значительно увеличивают активность СЭ, но результаты долгосрочных исследований отсутствуют. При использовании в качестве монотерапии ВВ препараты железа улучшают состояние анемии у онкологических больных с ДЖ, но репрезентативные рандомизированные исследования и долгосрочные данные ограничены.

В отличие от большого количества исследований СЭ у онкологических больных, рандомизированных исследований по изучению применения трансфузий эритроцитарной массы в данной популяции не проводилось. Исходя из результатов исследований в неонкологических популяциях и у онкологических больных, подлежащих хирургическому вмешательству, рекомендуется проводить трансфузии эритроцитов у пациентов с уровнями Hb ниже 7-8 г/дл и в ситуациях, когда необходимо быстрое улучшение симптомов тяжелой анемии [II, B].

Лечение СЭ следует назначать пациентам с МДС, имеющим низкий или средний-1 риск (IPSS) или очень низкий или средний риск (IPSS-R) заболевания и с симптоматической анемией, несмотря на тот факт, что СЭ в настоящее время не одобрены ЕМА для использования у пациентов с МДС [I, A].

FDA недавно определило, что оценка риска СЭ и стратегия смягчения последствий (связанных с использованием СЭ для лечения пациентов с анемией по причине миелосупрессивной химиотерапии) больше не являются необходимыми для подтверждения того, что польза от их применения превышает риски сокращения OS и/или повышенный риск прогрессирования или рецидивирования опухоли у онкологических больных [163]. Кроме того, Консультативный комитет по онкологическим лекарственным средствам FDA недавно рекомендовал одобрение биосимиляра эпоэтина альфа [164].

В Европе, в недавно опубликованных немецких руководствах были сделаны аналогичные выводы о надлежащей безопасности и соответствующем использовании СЭ [165].

Персонализированная медицина

Несмотря на то, что данные руководства учитывают уровни Hb, витамина и железа у пациентов до начала лечения, персонализированная медицина требует индивидуального подхода. Необходимо дальнейшее изучение потенциальных маркеров для определения наилучших шансов

Таблица 5. Уровни доказательности и классы рекомендаций (адаптировано из Системы классификации Американского общества инфекционных болезней - Службы общественного здравоохранения Соединенных Штатов^а)

Уровень доказательности

- I Данные, по крайней мере, одного крупного рандомизированного, контролируемого испытания хорошего методологического качества (низкий потенциал предвзятости) или мета-анализов хорошо проведенных рандомизированных исследований без разнородности
- II Небольшие рандомизированные испытания или крупные рандомизированные испытания с подозрением на предвзятость (более низкое методологическое качество) или мета-анализы таких испытаний или испытаний с продемонстрированной разнородностью
- III Проспективные когортные исследования
- IV Ретроспективные когортные исследования или исследования методом случай-контроль
- V Исследования без контрольной группы, отчеты о случаях, экспертные заключения

Классы рекомендаций

- A Явное доказательство эффективности с существенной клинической пользой, настоятельно рекомендуемое
- B Явное доказательство эффективности, но с ограниченной клинической пользой, в целом рекомендуемое
- C Недостаточное доказательство эффективности или польза не превышает риск или недостатки (нежелательные явления, стоимость, ...), альтернативное
- D Доказательство неэффективности или неблагоприятного исхода, в целом не рекомендуемое
- E Явное доказательство неэффективности или неблагоприятного исхода, никогда не рекомендуемое

^аС разрешения Американского общества инфекционных болезней [23].

на ответ к применяемым лекарственным средствам, в частности к железу и эритроцитам. Продолжающиеся в настоящее время исследования гепцидина могут предоставить знания для лучшего использования ВВ препаратов железа.

Последующее наблюдения, отсроченные последствия и выживаемость

Долгосрочные данные по безопасности и данные по ОР для применения ВВ препаратов железа у онкологических больных в настоящее время отсутствуют. Другие вопросы описаны и обсуждены в представленном выше тексте.

Методология

С момента опубликования последнего Европейского руководства по лечению анемии (ЕОМО в 2010 г., ЕОИЛР в 2007 г.) появились новые данные о вариантах лечения ассоциированной с раком анемии и СА. Кроме того, оценке были подвергнуты варианты лечения анемии у пациентов с МДС с более низким риском, согласно IPSS и/или IPSS-R. Авторы провели электронный поиск в базе данных Medline в отношении записей на английском языке за период с 2007 г. по март 2015 г. (термины для поиска: рак, опухоль, гематологическое злокачественное новообразование, МДС, химиотерапия, анемия, эритроцитоз, железо, витамин, фолат, дефицит и их комбинации) и вручную просмотрели сборники аннотаций докладов крупных международных онкологических конгрессов. Авторы встречались в марте 2013, 2014 и 2015 гг. для обсуждения полученных результатов и в ходе ряда встреч и телефонных конференций пришли к консенсусу в отношении руководств, а в течение 2016-2017 гг. провели рецензирование рукописи. Данные Руководства по клинической практике были разработаны в соответствии со стандартными операционными процедурами ЕОМО в отношении разработки Руководств по клинической практике (<http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>). Соответствующая литература была отобрана авторами-экспертами. Уровни доказательности и классы рекомендаций применялись с использованием системы, представленной в Таблице 5. Заявления без проведения оценки были признаны экспертами и профессорско-преподавательским составом ЕОМО обоснованной стандартной клинической практикой. Данная рукопись была подвергнута процессу анонимного рецензирования.

Выражение благодарности

Настоящая работа была инициирована рабочей группой и начата

ЕОИЛР, а завершена по соглашению с ЕОМО, перед которым стояла задача обновления руководств по использованию СЭ у онкологических больных с анемией. Поддержка по написанию медицинского текста была предоставлена «Вальтер Фюрст», «СФЛ Регюлэйтори Эффзас энд Сайентифик Коммьюникэйшнс» и оплачена из средств онкологического центра Клиники в Женолье. Заседания рабочей группы проводились в ходе ежегодного Европейского аккредитационного совета по непрерывному медицинскому образованию - аккредитованное совещание по анемии и нейтропении, организованное агентством «Вижн Плюс».

Раскрытие информации

МА получал гранты или гонорар за работу в качестве спикера или участие в совете экспертов и бюро докладчиков от компаний «Амген», «Гексал», «Ф.Хоффманн-Ля-Рош», «Хоспира», «Санofi-Авентис», «Сандоз» и «Вифор Фарма». УВ получал исследовательские гранты, вознаграждение за консультационные услуги или гонорар за работу в качестве спикера от компаний «Амген», «Ф.Хоффманн-Ля-Рош» и «Вифор Фарма». СВ получал гонорары за работу в качестве спикера, исследовательские гранты и вознаграждение за консультационные услуги или гонорар за работу в качестве спикера от компаний «Амген», «Ф.Хоффманн-Ля-Рош» и «Вифор Фарма». СВ получал гонорары за работу в качестве спикера, исследовательские гранты и вознаграждение за консультационные услуги от компаний «Амген», «ЯнссенСилаг», «Гексал» и «Ф.Хоффманн-Ля-Рош» и участвовал в советах экспертов от компаний «Амген», «Ф.Хоффманн-Ля-Рош» и «Вифор Фарма». MD выступал в качестве консультанта для компании «Янссен Силаг». РГ получал гонорары за работу в качестве спикера от компании «Вифор Фарма». Учреждение JG получало платежи от компании «Амген» для поддержки клинических испытаний. АН выступал в качестве консультанта или эксперта и/или получал гонорары за работу в качестве спикера от Австралийской службы Красного Креста, «Би Браун Мелсунген», «Этикон Биосерджер», «Хоспира», «Вифор Фарма» и Департамента здравоохранения Западной Австралии. УВ получал исследовательские гранты или гонорар за работу в качестве спикера от компаний «Амген», «Ф.Хоффманн-Ля-Рош», «Янссен Силаг», «Тева» и «Вифор Фарма». ТЛ не получал гонораров от какой-либо из компаний в течение последних 3 лет, но ранее получал гонорары от компаний «Амген», «Ф.Хоффманн-Ля-Рош», «Янссен Силаг» и «Вифор Фарма». НЛ получал вознаграждение за консультационные услуги или гонорар за

работу в качестве спикера от компаний «Ф.Хоффманн-Ля-Рош» и «Вифор Фарма». АО получал исследовательские гранты или гонорар за работу в качестве спикера от компаний «Амген», «Ф.Хоффманн-Ля-Рош» и «Вифор Фарма». РР получал гонорары от компаний «Амген» и «Янссен Силаг». VS получал гонорары от компаний «Селген», «Янссен Силаг», «Новартис» и «Онконова Терапевтикс». DS работал в качестве консультанта или эксперта для компании «Янссен Силаг». RS получил исследовательские гранты и гонорары почетным от компаний «Селген», «Янссен Силаг», «Новартис» и «Тева» и работал в качестве научного эксперта для компании «Селген». КJ получал гонорары от компаний «Амген», «Мерк», «МСД», «Хельсинн», «Тезаро» и «Гексал» и являлся членом совета экспертов компаний «Мерк», «МСД», «Хельсинн» и «Тезаро». JH не заявлял о конфликте интересов.

Литература

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P. 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: 2293–2306.
- Ludwig H, Muldur E, Endler G, Hubl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease stage and anemia. *Ann Oncol* 2013; 24: 1886–1892.
- Delarue R, Tilly H, Salles GA et al. Iron parameters and relation to prognosis in elderly patients with aggressive lymphoma receiving first line immunochemotherapy: an analysis of the Lysa LNH 03-6B Study. *Blood* 2013; 122 (Abstr 2202).
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–2448.
- Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 979–986.
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS 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: 888–895.
- Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84(Suppl 1): 31–37.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214–2221.
- Hudis CA, Van Belle S, Chang J, Muenstedt K. rHuEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *Oncologist* 2004; 9(Suppl 5): 55–69.
- Aapro M, Osterborg A, Gasco P et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of intravenous iron. *Ann Oncol* 2012; 23: 1954–1962.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia – v.1.2018, 2017; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf (18 October 2017, date last accessed).
- Aapro M, Chernov VM, Gladkov OA et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in cancer patients. *Malignant Tumors* 2016; 4(Special Issue 2): 368–377.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045–4059.
- Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist* 2011; 16(Suppl 3): 35–42.
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122: 2943–2964.
- Efficace F, Gaidano G, Breccia M et al. Prevalence, severity and correlates of fatigue in newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2015; 168: 361–370.
- Swart L, Smith A, Johnston TW et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol* 2015; 170: 372–383.
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v244–v247.
- Bokemeyer C, Aapro M, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258–270.
- Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 3): 33–36.
- Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 1249–1258.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii57–iii69.
- Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among haematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875–2882.
- Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122: 394–403.
- 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: 2865–2874.
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211–1220.
- Aapro M. An update on twenty years of anemia management with erythropoiesis-stimulating agents in nephrology and oncology/hematology. *Oncologist* 2009; 14(Suppl 1): 1–5.
- Tonia T, Mettler A, Robert N et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
- Bohlius J, Tonia T, Nu'esch 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. *Br J Cancer* 2014; 111: 33–45.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 4446–4453.
- 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. *JAMA* 2008; 299: 914–924.
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer—meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007303.
- Henke M, Laszig R, Ru'be C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
- Hoff CM, Hansen HS, Overgaard M et al. The importance of haemoglobin level and effect of transfusion in HNSCC patients treated with radiotherapy—results from the randomized DAHANCA 5 study. *Radiother Oncol* 2011; 98: 28–33.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960–5972.
- Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1040–1050.
- Wright JR, Ung YC, Julian JA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027–1032.
- Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G et al. A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa (EPO) plus standard supportive care versus standard supportive care in anemic patients with metastatic breast cancer (MBC) receiving standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1197–1207.
- Engert A, Josting A, Haverkamp H et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2239–2245.

41. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A et al. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Nat Cancer Inst* 2013; 105: 1018–1026.
42. Pirker R, Ramlau RA, Schutte W et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2342–2349.
43. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer* 2009; 101: 1961–1971.
44. Aapro M, Moebus V, Nitz U et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 688–695.
45. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102: 301–315.
46. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2838–2847.
47. 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. *Lung Cancer* 2012; 76: 478–485.
48. Hershman DL, Buono DL, Malin J et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1633–1641.
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy (including review of TA142). www.nice.org.uk/guidance/ta323 (23 February 2015, date last accessed).
50. Henke M, Mattern D, Pepe M et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 2006; 24: 4708–4713.
51. Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M, Sytkowski AJ. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 39–61.
52. Sinclair AM, Todd MD, Forsythe K et al. Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 477–488.
53. Acs G, Acs P, Beckwith SM et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3561–3565.
54. Swift S, Ellison AR, Kassner P et al. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010; 115: 4254–4263.
55. Brown WM, Maxwell P, Graham AN et al. Erythropoietin receptor expression in non-small cell lung carcinoma: a question of antibody specificity. *Stem Cells* 2007; 25: 718–722.
56. Elliott S, Busse L, Bass MB et al. Anti-epo receptor antibodies do not predict epo receptor expression. *Blood* 2006; 107: 1892–1895.
57. Elliott S, Busse L, McCaffery I et al. Identification of a sensitive anti-erythropoietin receptor monoclonal antibody allows detection of low levels of EpoR in cells. *J Immunol Methods* 2010; 352: 126–139.
58. Elliott S, Swift S, Busse L et al. Epo receptors are not detectable in primary human tumor tissue samples. *PLoS One* 2013; 8: e68083.
59. Elliott S, Sinclair A, Collins H et al. Progress in detecting cell-surface protein receptors: the erythropoietin receptor example. *Ann Hematol* 2014; 93: 181–192.
60. Liang K, Esteva FJ, Albarracin C et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell* 2010; 18: 423–435.
61. Cao Y, Lathia JD, Elyer CE et al. Erythropoietin receptor signaling through stat3 is required for glioma stem cell maintenance. *Genes Cancer* 2010; 1: 50–61.
62. Kumar SM, Zhang G, Bastian BC et al. Erythropoietin receptor contributes to melanoma cell survival in vivo. *Oncogene* 2012; 31: 1649–1660.
63. Wu P, Zhang N, Wang X et al. The erythropoietin/erythropoietin receptor signaling pathway promotes growth and invasion abilities in human renal carcinoma cells. *PLoS One* 2012; 7: e45122.
64. Osterborg A, Aapro M, Cornes P et al. Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *Eur J Cancer* 2007; 43: 510–519.
65. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res* 2009; 123: 679–686.
66. Zonder JA. Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 348–355.
67. Galli M, Elice F, Crippa C et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 1141–1142.
68. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2079–2080.
69. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO (Европейское общество медицинской онкологии) руководство по клинической практике. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl 6): vi85–vi92.
70. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease – v.1.2017, 2017; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf (18 October 2017, date last accessed).
71. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33: 654–656.
72. Henry DH, Dahl NV, Auerbach MA. Thrombocytosis and venous thromboembolism in cancer patients with chemotherapy induced anemia may be related to ESA induced iron restricted erythropoiesis and reversed by administration of IV iron. *Am J Hematol* 2012; 87: 308–310.
73. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–2929.
74. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut* 2012; 61: 933–952.
75. Brugnara C, Chambers LA, Malynn E et al. Red blood cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: iron-deficient erythropoiesis in iron-replete subjects. *Blood* 1993; 81: 956–964.
76. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023.
77. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(Suppl 1): S4–S8.
78. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S et al. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 19: 261–269.
79. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem* 1994; 40: 768–773.
80. Xu Q, Zhu M, Yang T et al. Quantitative assessment of human serum transferrin receptor in breast cancer patients pre- and post-chemotherapy using peptide immunoaffinity enrichment coupled with targeted proteomics. *Clin Chim Acta* 2015; 448: 118–123.
81. Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301–1307.
82. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 mg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol* 2010; 85: 655–663.
83. 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: 1611–1618.
84. Hedenus M, Birgegaard G, Nasma P et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21: 627–632.
85. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 231–242.
86. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619–1625.
87. Aapro M, Beguin Y, Birgegaard G et al. Too-low iron doses and too many dropouts in negative iron trial? *J Clin Oncol* 2011; 29: e525–e526.
88. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 97–105.
89. Dangsuan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 522–525.

90. Kim YT, Kim SW, Yoon BS et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 199–204.
91. Hedenus M, Karlsson T, Ludwig H et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol* 2014; 31: 302.
92. Steinmetz T, Tschene B, Harlin O et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy- associated anaemia. *Ann Oncol* 2013; 24: 475–482.
93. Toledano A, Luporsi E, Morere JF et al. Clinical use of ferric carboxy- maltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. *Support Care Cancer* 2016; 24: 67–75.
94. Bailie GR, Hořrl WH, Verhoef JJ. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Arzneimittelforschung* 2011; 61: 267–275.
95. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines 2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf (22 February 2015, date last accessed).
96. Jaspers A, Baron F, Maertens J et al. Long-term safety follow-up of a randomized trial of darbepoetin alpha and intravenous iron following autologous hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2015; 90: e133–e134.
97. Beguin Y, Aapro M, Ludwig H et al. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis—a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 1–15.
98. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 342–355.
99. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88: 7–15.
100. Kruszewski M. Labile iron pool: the main determinant of cellular response to oxidative stress. *Mutat Res* 2003; 531: 81–92.
101. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S79–S86.
102. Nelson RL. Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr Rev* 2001; 59: 140–148.
103. Rezazadeh H, Nayebi AR, Garjani A et al. Evidence that iron overload plus croton oil induce skin tumours in mice. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24: 409–413.
104. Bergeron RJ, Streiff RR, Elliott GT. Influence of iron on in vivo proliferation and lethality of L1210 cells. *J Nutr* 1985; 115: 369–374.
105. Link H, Schmitz S. Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie* 2013; 36: 266–272.
106. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2197–2206.
107. Osterborg A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in patients with cancer-related anaemia: what have we learned? *Med Oncol* 1998; 15(Suppl 1): S47–S49.
108. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist* 2011; 16(Suppl 3): 12–18.
109. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 2544–2552.
110. Isbister JP, Shander A, Spahn DR et al. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation. *Transfus Med Rev* 2011; 25: 89–101.
111. Baek JH, D'Agno F, Vallelian F et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest* 2012; 122: 1444–1458.
112. Upile T, Jerjes W, Mahil J et al. Blood product transfusion and cancer prognosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; 7: 656–661.
113. Al-Refai WB, Parsons HM, Markin A et al. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery* 2012; 152: 344–354.
114. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005033.
115. Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Borah BJ et al. Predictors and costs of surgical site infections in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 100–106.
116. Halabi WJ, Jafari MD, Nguyen VQ et al. Blood transfusions in colorectal cancer surgery: incidence, outcomes, and predictive factors: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Am J Surg* 2013; 206: 1024–1032.
117. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD002042.
118. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014; 127: 124–131.
119. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1317–1326.
120. Holst LB, Petersen MW, Haase N et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015; 350: h1354.
121. Carson JL, Hebert PC. Should we universally adopt a restrictive approach to blood transfusion? It's all about the number. *Am J Med* 2014; 127: 103–104.
122. Callum JL, Waters JH, Shaz BH et al. The AABB recommendations for the choosing wisely campaign of the American Board of Internal Medicine. *Transfusion* 2014; 54: 2344–2352.
123. Hicks LK, Bering H, Carson KR et al. The ASH Choosing Wisely[®] campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2013; 122: 3879–3883.
124. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; 106: 13–22.
125. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011; 16(Suppl 3): 3–11.
126. Goodnough LT, Shander A. Current status of pharmacologic therapies in patient blood management. *Anesth Analg* 2013; 116: 15–34.
127. Sanon S, Lenihan DJ, Mouhayar E. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients. *Vasc Med* 2011; 16: 119–130.
128. Hellstro'm-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin β granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037–1046.
129. Santini V, Schemenau J, Levis A et al. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic-stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS? *Blood* 2013; 122: 2286–2288.
130. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Myelodysplastic Syndromes – v.1.2018, 2017; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (18 October 2017, date last accessed).
131. Stauder R, Wimazal F, No'sslinger T et al. Individualized management and therapy of myelodysplastic syndromes. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 523–537.
132. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res* 2010; 34: 1576–1588.
133. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008; 87: 527–536.
134. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F et al. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009; 115: 706–715.
135. Ross SD, Allen IE, Probst CA et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2007; 12: 1264–1273.
136. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009; 114: 2393–2400

137. Ja'dersten M, Malcovati L, Dybedal I et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3607–3613.
138. Park S, Grabar S, Kelaidi C et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111: 574–582.
139. Smith SW, Sato M, Gore SD et al. Erythropoiesis-stimulating agents are not associated with increased risk of thrombosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012; 97: 15–20.
140. Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111–5117.
141. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191–3196.
142. European Medicines Agency. Biosimilar medicines 2013; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp (28 February 2015, date last accessed).
143. Brinks V, Have A, Basmeleh AH et al. Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res* 2011; 28: 386–393.
144. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2011; 80: 88–92.
145. Ferro HH, Gonzalez EB. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2012; 81: 1273–1274.
146. Fotiou F, Aravind S, Wang PP et al. Impact of illegal trade on the quality of epoetin alfa in Thailand. *Clin Ther* 2009; 31: 336–346.
147. Witzemann V, Rutkowski B, Baldamus C et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 625–637.
148. Krivoshiev S, Todorov VV, Manitus J et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1407–1415.
149. Baldamus C, Krivoshiev S, Wolf-Pflugmann M et al. Long-term safety and tolerability of epoetin zeta, administered intravenously, for maintenance treatment of renal anemia. *Adv Ther* 2008; 25: 1215–1228.
150. Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 72: 380–390.
151. Weigang-Koehler K, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumours. *Oncol Res Treat* 2009; 32: 168–174.
152. Kerkhofs L, Boschetti G, Lugini A et al. Use of biosimilar epoetin to increase hemoglobin levels in patients with chemotherapy-induced anemia: real-life clinical experience. *Future Oncol* 2012; 8: 751–756.
153. Barosi G, Bosi A, Abbraccio MP et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2011; 96: 937–942.
154. Lee ES, Park BR, Kim JS et al. Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 141–147.
155. Martin-Malo A, Merino A, Carracedo J et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2465–2471.
156. Rottembourg J, Kadri A, Leonard E et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3262–3267.
157. Stein J, Dignass A, Chow KU. Clinical case reports raise doubts about the therapeutic equivalence of an iron sucrose similar preparation compared with iron sucrose originator. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 241–243.
158. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different intravenous iron sucrose similar preparations in a rat model. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 66–78.
159. Borchard G, Flu'hmann B, Mu'hlebach S. Nanoparticle iron medicinal products - requirements for approval of intended copies of non-biological complex drugs (NBCD) and the importance of clinical comparative studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 64: 324–328.
160. European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product 2015; http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500184922 (30 March 2015, date last accessed).
161. Ehmann F, Sakai-Kato K, Duncan R et al. Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. *Nanomedicine (Lond)* 2013; 8: 849–856.
162. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V et al. How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. *AAPS J* 2014; 16: 15–21.
163. U.S. Food & Drug Administration. Information on erythropoiesis-stimulating agents (ESA) epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), darbepoetin alfa (marketed as Aranesp), 13 April 2017; <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm109375.htm> (15 June 2017, date last accessed).
164. US Food & Drug Administration. FDA ODAC Briefing Document: BLA125545 "Epoetin Hospira", a proposed biosimilar to Epogen/ Procrit (epoetin alfa), 25 May 2017; <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM559967.pdf> (15 June 2017, date last accessed).
165. Jordan K, Feyer P, Ho'ller U et al. Clinical practice guideline: supportive treatments for patients with cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 481–487