

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-00-00>

Влияние терапии эритропозстимулирующими препаратами на выживаемость пациентов с анемией при метастатических злокачественных новообразованиях (систематический обзор и метаанализ)

И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой

Научно-исследовательский центр урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва,
ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Контакты: Инесса Борисовна Кононенко Inessa.kononenko@mail.ru

Введение. Эритропозстимулирующие препараты (ЭСП) занимают ключевое место в лечении анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Их клиническая эффективность подтверждена результатами многочисленных исследований, включая метаанализы. Вместе с тем влияние ЭСП на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования остается предметом дискуссий, что обусловлено разнородностью результатов и различиями в дизайне клинических исследований. В связи с этим мы провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с целью оценки эффективности и безопасности применения ЭСП у онкологических пациентов с анемией.

Цель исследования – оценить влияние ЭСП на общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с анемией, получающих противоопухолевую терапию по поводу метастатического злокачественного новообразования.

Материалы и методы. Выполнены систематический обзор и метаанализ результатов контролируемых рандомизированных клинических исследований за 2012–2025 гг., в которых оценивалось влияние ЭПС на выживаемость пациентов с метастатическим злокачественным новообразованием и анемией. В 6 базах данных найдены 529 публикаций по этой теме. В анализ включены 4 рандомизированных клинических исследования, в которых приняли участие 5117 пациентов в возрасте 18 лет и старше с онкологическими заболеваниями и анемией. Оценивали влияние ЭСП на общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Результаты. Статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов групп терапии ЭСП и контроля (плацебо, трансфузия эритроцитарной массы или отсутствие лечения) ($n = 2957$ против $n = 2145$; отношение рисков (ОР) 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,05), выживаемости без прогрессирования ($n = 2713$ против $n = 1937$; ОР 1,00; 95 % ДИ 0,91–1,11), частоте объективного ответа ($n = 1440$ против $n = 1428$; ОР 1,12; 95 % ДИ 0,18–7,12) и частоте развития венозных тромбоэмболических осложнений ($n = 2915$ против $n = 2071$; ОР 1,67; 95 % ДИ 0,81–3,45) не обнаружено.

Заключение. В проанализированной популяции пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией терапия ЭСП не ухудшает показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частоту объективного ответа и не увеличивает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: анемия, эритропозтин, эпоэтин, дарбэпозтин, онкологический больной, рак, химиотерапия, лучевая терапия

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В. Влияние терапии эритропозстимулирующими препаратами на выживаемость пациентов с анемией при метастатических злокачественных новообразованиях (систематический обзор и метаанализ). Опухоли головы и шеи 2025;15(3):00–00.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-00-00>

The impact of erythropoiesis-stimulating agent therapy on survival outcomes in patients with anemia associated with metastatic malignancies (a systematic review and meta-analysis)

I.B. Kononenko, A.V. Snegovoy

N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — a branch of National Medical Research Radiology Centre, Ministry of Health of Russia, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

Contacts: Inessa Borisovna Kononenko Inessa.kononenko@mail.ru

Introduction. Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) hold the key place in the treatment of anemia in patients with cancer. Their clinical effectiveness is confirmed by the results of numerous studies, including meta-analyses. However, the impact of ESA on overall survival and progression-free survival remains a matter of debate due to the heterogeneity of results and differences in clinical trial design. In this regard, we conducted a meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the efficacy and safety of ESA in cancer patients with anemia.

Aim. To evaluate the effect of ESA on overall survival, progression-free survival, objective response rate, and incidence of venous thromboembolic events in anemic patients receiving anticancer therapy for malignancies with metastasis.

Materials and methods. A systematic review and meta-analysis of results of controlled randomized clinical trials conducted during 2012–2025 and evaluating effect of EPA on the survival of patients with malignancies with metastatic involvement and anemia have been performed. In 6 databases, 529 publications on this topic were found. The analysis included 4 randomized clinical trials involving 5,117 patients 18 years and older with cancer and anemia. The effects of ESA on overall survival, progression-free survival, objective response rate, and incidence of venous thromboembolic events were evaluated.

Results. There was no statistically significant differences between patients from groups with ESA therapy and control groups (placebo, red blood cell transfusion, or no treatment) ($n = 2,957$ vs $n = 2,145$; hazard ratio (HR) 0.98; 95 % confidence interval (CI) 0.90–1.05), progression-free survival ($n = 2,713$ vs $n = 1,937$; HR 1.00; 95 % CI 0.91–1.11), objective response rate ($n = 1,440$ vs $n = 1,428$; HR 1.12; 95 % CI 0.18–7.12) and incidence of venous thromboembolic events ($n = 2,915$ vs $n = 2,071$; HR 1.67; 95 % CI 0.81–3.45).

Conclusion. In the analyzed population of patients with malignancies and anemia, ESA therapy does not worsen overall survival, progression-free survival, objective response rate, and does not increase the risk of venous thromboembolic events.

Keywords: anemia, erythropoietin, epoetin, darbepoetin, cancer patient, cancer, chemotherapy, radiation therapy

For citation: Kononenko I.B., Snegovoy A.V. The impact of erythropoiesis-stimulating agent therapy on survival outcomes in patients with anemia associated with metastatic malignancies (a systematic review and meta-analysis). *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):00–00. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-00-000>

Введение

Анемия является одним из наиболее распространенных осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Ее развитие может быть обусловлено как патологическим влиянием опухоли, так и токсическим воздействием проводимого лечения, что нередко приводит к снижению качества жизни и ухудшению эффективности терапии [1]. Частота возникновения анемического синдрома зависит от нозологической формы, стадии заболевания, проводимого лечения и ряда индивидуальных факторов, включая пол и возраст больных [2–4].

Препараты химиотерапии (ХТ) на основе платины (цисплатин, карбоплатин), таксанов и антрациклинов, широко применяемые при различных злокачественных опухолях, обладают выраженным миелосупрессивным действием, что оказывает негативное влияние на синтез гемоглобина (Hb). Помимо этого, они могут вызывать

тошноту, рвоту и анорексию, что приводит к уменьшению поступления нутриентов с пищей, в том числе железа, витамина B_{12} и фолатов, необходимых для нормального кроветворения и развитию анемии [5].

Также возникновению анемии способствуют кровопотери, связанные с онкологическим заболеванием (например, при опухолях желудочно-кишечного тракта). Однако в большинстве случаев большую роль в развитии данной патологии играет снижение эритропоэза, которое может быть обусловлено рядом различных патофизиологических механизмов, в том числе:

- прямым токсическим воздействием противоопухолевых препаратов на костный мозг;
- абсолютным дефицитом микроэлементов (в первую очередь железа, но также фолатов и витамина B_{12});
- функциональным дефицитом железа, обусловленным секвестрацией железа в макрофагах под действием гепцидина;

- нарушением чувствительности костного мозга к эритропоэтину (ЭПО), связанным с опухолеассоциированным хроническим воспалением;
- замещением кроветворной ткани костного мозга метастатическими опухолевыми клетками [6].

Как правило, анемия в онкологической практике носит многофакторный характер и обусловлена сочетанием различных патофизиологических механизмов у одного пациента [7, 8]. Это значительно осложняет ее диагностику и коррекцию, приводит к тому, что многие больные получают неоптимальное лечение данной патологии или вовсе не получают его [8–10].

Значимость лечения анемии у онкологических пациентов нередко недооценивается, несмотря на ее негативное влияние на качество жизни и прогноз заболевания. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что низкий уровень Hb ассоциируется с ухудшением физической активности и значительным снижением функционального состояния больных [11–13]. Анемия оказывает существенное влияние на эмоционально-психологическую сферу: у пациентов чаще наблюдаются выраженная слабость, эмоциональная нестабильность, апатия, чувство неудовлетворенности и снижение мотивации [14]. Особенно тяжело на фоне лечения переносится утомляемость [15]. Снижение уровня Hb у онкологических больных сопровождается не только ухудшением качества жизни, но и высоким риском развития тромботических осложнений.

Гипоксия тканей, возникающая на фоне анемии, в ряде случаев сопряжена с риском метастазирования, прогрессирования заболевания [16] и ухудшением онкологических исходов. В ходе систематического обзора, в который вошли 60 исследований, установлено, что анемия ассоциируется с увеличением на 65 % риска смертности пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией (95 % доверительный интервал (ДИ) 54–77) по сравнению с пациентами, у которых нет анемии. Этот показатель варьирует от 19 % при раке легких до 75 % при злокачественных опухолях головы и шеи или лимфомах [12].

В клинической практике анемия нередко рассматривается как значимая дозолимитирующая токсичность, ограничивающая проведение ХТ в полном объеме. У пациентов с солидными опухолями развитие выраженной анемии в период проведения 1-го цикла ХТ связано с необходимостью редукции доз противоопухолевых препаратов, удлинением интервалов между курсами лечения и нарушением сроков начала терапии в последующих циклах. При этом известно, что снижение относительной дозоинтенсивности ХТ (ниже порогового значения) негативно влияет на эффективность лечения. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, в которое вошли 9 исследований, включавших пациентов с солидными опухолями, относительная дозоинтенсивность <80 %, в том числе вследствие отмены запланированных курсов, ассоциировалась с ухудшением показателей общей выживаемости. При ХТ на основе карбоплатина отношение рисков (ОР) составило 1,17 (95 % ДИ 1,07–1,27), при использовании схем FOLFOX, FOLFIRI и FOLFIRINOX – 1,39 (95 % ДИ 1,03–1,89) [17].

Таким образом, анемия у онкологических пациентов признана независимым прогностическим фактором, ассоциированным с ухудшением показателей общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости [17, 18]. В исследовании J.S. Waters и соавт. [18], включавшем 906 больных, в 1999–2001 гг. получавших ХТ по поводу немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого в одном из медицинских центров США, в 86 % случаях анемия развилась во время лечения или в течение 1 мес после его завершения. При этом медиана ОВ была статистически значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов с уровнем Hb >12 г/дл по сравнению с пациентами, у кого он был ниже.

Лечение анемии может улучшить качество жизни пациентов, повысить эффективность противоопухолевой терапии и увеличить выживаемость больных с ЗНО [19]. Таким образом, своевременная и эффективная терапия данной патологии является неотъемлемой частью комплексного лечения онкологических больных.

В клинической практике для коррекции анемии при ЗНО применяют гемотрансфузию или лекарственную терапию, включающую препараты железа и эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, дарбэпоэтин альфа). Эритропоэстимулирующие препараты применяют в монорежиме или комбинации с пероральными/парентеральными препаратами железа в зависимости от клинической ситуации [1]. Известны новые антианемические лекарственные средства с потенциалом применения при анемии, обусловленной злокачественной опухолью: лигандная ловушка активинового рецептора типа 2, антагонисты гепсидина и ингибиторы пролилгидроксилазы фактора, индуцируемого гипоксией [20].

Несмотря на наличие различных терапевтических подходов, ведущую роль в лечении анемии у онкологических пациентов продолжают играть ЭСП. Эффективность рекомбинантного ЭПО подтверждена результатами ряда исследований и метаанализов [21–23]. Доказано, что ЭСП снижают потребность в трансфузиях и улучшают качество жизни пациентов. В то же время влияние ЭСП на ОВ онкологических больных с анемией длительное время оставалось предметом активных дискуссий. Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали, что применение ЭСП может быть связано со снижением ОВ и/или безрецидивной выживаемости (БРВ) [24–26], а также с повышением частоты развития венозных тромбозомболических осложнений

(ВТЭО) [27]. Однако следует отметить, что в некоторых работах целевые уровни Hb были >12 г/дл, допускалось включение пациентов с исходной концентрацией Hb >10 г/дл и пациентов, не получавших ХТ, что не соответствует современным национальным и международным клиническим рекомендациям по применению ЭСП.

В то же время имеются данные, свидетельствующие о потенциальной пользе ЭСП, включая улучшение показателей выживаемости в отдельных подгруппах пациентов [28, 29]. С учетом противоречивости сведений и различий в дизайне исследований мы провели мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), направленный на оценку эффективности и безопасности применения ЭСП для лечения анемии у онкологических больных.

Цель исследования — оценить влияние ЭСП на ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективного ответа (ЧОО) и частоту развития ВТЭО у пациентов с анемией, получающих противоопухолевую терапию по поводу метастатических ЗНО.

Материалы и методы

Проведены систематический обзор и метаанализ исследований за 2012–2025 гг. Выбран именно этот временной диапазон, поскольку ранее выполненный The Cochrane Collaboration и опубликованный в 2012 г. метаанализ по данной теме охватывает работы за 1985–2011 гг. [23].

На 1-м этапе исследования в апреле 2025 г. в доступных научных базах данных (eLibrary, WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), PubMed, ClinicalTrials.gov, Google Scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) выполнен поиск РКИ, в которых оценены эффективность, безопасность и/или переносимость ЭСП при лечении анемии у больных с ЗНО и проведено сравнение результатов лечения в группах ЭСП, трансфузии эритроцитарной массы, плацебо и отсутствия лечения.

Критерии для проведения систематического обзора и метаанализа установлены в соответствии со схемой PICO (S) [30]:

- популяция (P): взрослые пациенты обоих полов в возрасте 18 лет и старше с ЗНО, а также анемией вследствие ХТ, лучевой терапии (ЛТ), иммунотерапии, комбинированной или иной противоопухолевой терапии или основного заболевания;
- вмешательство (I): инъекционные формы (подкожное или внутривенное введение) ЭСП (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, дарбэпоэтин альфа). ЭСП могут применяться в комбинации с ХТ, ЛТ, иммунотерапией или иной противоопухолевой терапией, а также с препаратами железа;
- сравнение (C): плацебо, отсутствие лечения или трансфузия эритроцитарной массы;

- исходы (O): влияние ЭСП на ОВ, ВБП, ЧОО и частоту возникновения ВТЭО;
- тип исследований (S): РКИ эффективности, безопасности и/или переносимости ЭСП, результаты которых опубликованы на русском или английском языках.
- Критерии исключения публикаций из анализа:
- исследования на животных;
- исследования с участием детей и подростков (возраст меньше 18 лет);
- исследования с участием пациентов с локальными или местно-распространенными формами ЗНО, лейкозами, миелодиспластическим синдромом;
- исследования с участием пациентов с анемией, вызванной иными причинами, отличными от описанных в критериях включения, такими как гемолиз, дефицит железа, скрытое кровотечение и т. п.;
- публикации с неполной информацией (абстракты, письма в редакцию);
- исследования экономической эффективности лечения, «случай — контроль», когортные и кросс-секционные исследования;
- систематические обзоры и метаанализы;
- тезисы научных съездов, симпозиумов, конгрессов, конференций.

Для подготовки систематического обзора и метаанализа использована методика отбора исследований в соответствии с критериями Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [31]. Отобраны плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности различных ЭСП у взрослых пациентов с анемией, возникшей на фоне ЗНО, результаты которых опубликованы на русском или английском языках. Для поиска в базах данных использованы следующие ключевые слова: «эпоэтин альфа» (“epoetin alpha”), «эпоэтин бета» (“epoetin beta”), «эпоэтин тета» (“epoetin tetra”), «дарбэпоэтин альфа» (“darbepoetin alpha”), «эпоэтин» (“epoetin”), «эритропоэтин» (“erythropoietin”), «эпрекс» (“eprex”), «прокрит» (“procrit”), «рак» (“cancer”, “malignant”), «опухоль» (“tumour, tumor”), «карцинома» (“carcinoma”), «лимфома» (“lymphoma”), «саркома» (“sarcoma”), «меланома» (“melanoma”), «онкология» (“oncology”), «онкологический пациент» (“oncology patient”), «анемия» (“anemia”, “anaemia”).

Поиск публикаций по выбранным ключевым словам и базам данных проведен авторами независимо друг от друга. Для выявления потенциально релевантных исследований первичный поиск источников выполнен по заголовкам и аннотациям всех отчетов/публикаций об исследованиях. Затем проанализированы полнотекстовые версии потенциально релевантных отчетов/публикаций об исследованиях на предмет соответствия критериям включения и невключения в данную работу. Фиксировались причины исключения неподходящих

исследований. Выявлены и исключены дублирующие публикации, множественные отчеты об одном и том же исследовании объединены в один отчет.

Далее авторы независимо друг от друга извлекли данные, по которым был достигнут консенсус. Форма для их извлечения (таблица MS Excel) включала информацию о годе публикации, дизайне исследования, нозологии, популяции, оцениваемом вмешательстве, дозе и режиме применения лекарственного препарата, количестве рандомизированных пациентов и пациентов, включенных в анализ, конечных точках и сроках их оценки.

Два рецензента независимо друг от друга оценивали качество включенных РКИ с использованием инструмента The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias, представляющего собой валидированный опросник по 7 доменам (метод рандомизации, сокрытие рандомизационной последовательности, «ослепление» пациентов и медицинского персонала в процессе лечения, «ослепление» врачей при оценке эффекта вмешательства, пропуски в данных об исходах, пред-

ставление результатов в публикации, другие возможные источники систематических ошибок), предполагающий оценку общей вероятности систематической ошибки, которая может быть низкой, высокой или вызывать некоторые опасения.

Статистический анализ проводили с помощью пакета Meta для языка статистического и математического программирования R в программном обеспечении R Project. Для каждого исхода рассчитывали отношение рисков (ОР) и 95 % ДИ. С целью оценки гетерогенности исследований также определяли критерий I^2 и значимость различий (p). Для анализа стратифицированных или совпадающих категориальных данных использовали метод Мантеля–Хензеля, для оценки гетерогенности – методы Сидика–Джонкмана (для τ^2) и Q-профиля (для ДИ τ^2 и τ), для оценки модели – поправку Хартунга–Кнаппа, учитывающую случайные эффекты.

Графическая модель поиска и анализа релевантных клинических исследований для последующего обзора представлена на рис. 1. Графическая модель отбора исследований. CENTRAL—Cochrane Central Register

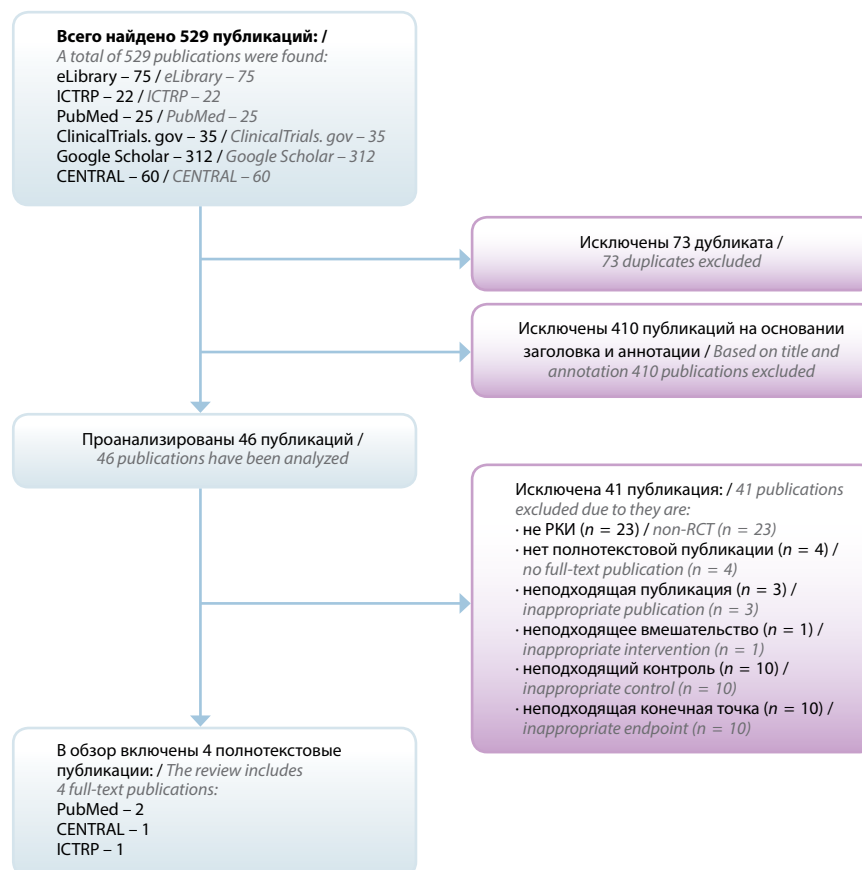


Рис. 1. Графическая модель отбора исследований. CENTRAL—Cochrane Central Register of Controlled Trials; ICTRP — WHO's International Clinical Trials Registry Platform; РКИ — рандомизированное клиническое исследование

Fig. 1. Study flowchart. Графическая модель отбора исследований. CENTRAL—Cochrane Central Register of Controlled Trials; ICTRP — WHO's International Clinical Trials Registry Platform

of Controlled Trials; ICTRP – WHO's International Clinical Trials Registry Platform; РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Результаты

Из 529 найденных публикаций в анализ включены 4 плацебо-контролируемых РКИ с участием 5117 взрослых пациентов. Причины исключения исследований из анализа представлены на рис. 1. Графическая модель отбора исследований. CENTRAL—Cochrane Central Register of Controlled Trials; ICTRP – WHO's International Clinical Trials Registry Platform; РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Включенные в метаанализ исследования дополняют друг друга по дизайну и параметрам оценки, что позволяет сформировать целостное представление и помогает уточнить взаимосвязь применения ЭСП и клинических исходов.

В анализ вошли публикации, в которых оценивали эффективность и безопасность как ключевые конечные точки. ОВ оценивалась во всех 4 исследованиях [32–35], ВБП – в 3 [32–35]. Данные о влиянии ЭСП на ЧОО представлены в 2 исследованиях [33, 35]. Оценка частоты развития ВТЭО проводилась в 3 исследованиях [32, 33, 35]. Общая характеристика исследований представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика исследований

Table 1. General characteristics of the studies

Источник Authors, year	Дизайн исследования Study design	Популяция Population	Конечные точки Endpoints	Терапия Intervention
J. Debus и соавт. [33] J. Debus et al. [33]	Проспективное открытое контролируемое многоцентровое РКИ Prospective open-label multicenter controlled RCT	385 пациентов 18 лет и старше с немелкоклеточным раком легкого III стадии и анемией (уровень Hb <12 г/дл) 385 patients aged 18 and older with anemia (Hb level <12 g/dL) associated with stage III non-small cell lung cancer	Первичные: ОВ. Вторичные: медиана выживаемости; уровень Hb; динамика состояния здоровья по шкале Всемирной организации здравоохранения; частота трансфузий ЭМ и среднее количество единиц ЭМ в течение 16 нед; ЧОО в течение 9 и 16 нед; безопасность (частота развития НЯ, включая ВТЭО) в течение 24 мес Primary endpoint: OS. Secondary endpoints: median survival, Hb level, health status dynamics assessed by the World Health Organization performance status scale, frequency of red blood cell transfusions and mean number of red blood cell units transfused over 16 weeks, ORR at 9 and 16 weeks, safety (incidence of AEs, including VTEs) over 24 months	Группа 1: эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю в течение всего периода химиолучевой терапии (16 нед) при уровне Hb <12 г/дл; если уровень Hb снижался более чем на 2 г/дл в течение 4-недельного периода, вводили 3 дозы эпоэтина альфа по 40 000 МЕ в течение 2 нед. Группа 2: отсутствие лечения Group 1: epoetin alfa at a dose of 40,000 IU subcutaneously once weekly throughout the entire course of radiochemotherapy (16 weeks) if Hb level is <12 g/dL; if Hb level decreases by more than 2 g/dL during a 4-week period, 3 doses of epoetin alfa 40,000 IU each are administered over 2 weeks. Group 2: no treatment
T. Thomaidis и соавт. [34] T. Thomaidis et al. [34]	Проспективное открытое многоцентровое РКИ Prospective open-label multicenter RCT	118 пациентов 18 лет и старше с распространенным или метастатическим раком желудка и/или пищевода и анемией (уровень Hb <11 г/дл) 118 patients aged 18 and older with anemia (Hb level <11 g/dL) associated with advanced or metastatic gastric and/or esophageal cancer	Первичные: частота наступления ремиссии. Вторичные: безопасность комбинированной терапии; ОВ; ВБП в течение 36 мес; частота ответа (повышение уровня Hb на 2 г/дл по сравнению с исходным значением) на 16-й неделе; потребность в трансфузии; требуемая доза ЭСП; изменение концентрации Hb и гематокрита (по сравнению с исходным значением); безопасность Primary endpoints: remission rate of main disease. Secondary endpoints: safety of combination therapy; OS; PFS over 36 months; response rate of anemia (increase in Hb level by 2 g/dL compared to baseline) at week 16; need for blood transfusion; required dose of ESA; changes in Hb and hematocrit levels (compared to baseline); safety	Группа 1: эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю при уровне Hb <11 г/дл до достижения уровня Hb ≥12 г/дл; если через 4 нед повышение концентрации Hb было на 0,5 г/дл меньше исходного значения, дозу увеличивали до 30 000 МЕ 2 раза в нед. Группа 2: отсутствие лечения Group 1: epoetin beta at a dose of 30,000 IU subcutaneously once weekly when Hb level is <11 g/dL until Hb reaches ≥12 g/dL; if after 4 weeks the increase in Hb concentration was 0.5 g/dL less than the initial value, the dose was increased up to 30,000 IU 2 times a week. Group 2: no treatment

Окончание табл. 1

The end of table 1

Источник Authors, year	Дизайн исследования Study design	Популяция Population	Конечные точки Endpoints	Терапия Intervention
B. Leyland-Jones и соавт. [35] B. Leyland-Jones et al. [35]	Проспективное открытое многоцентровое РКИ Prospective open-label multicenter RCT	2098 пациенток 18 лет и старше с метастатическим раком молочной железы и анемией (уровень Hb <11 г/дл) 2098 female patients aged 18 and older with anemia (Hb level <11 g/dL) associated with metastatic breast cancer	Первичные: ВБП в течение 18 мес. Вторичные: ОВ; время до прогрессирования; ЧОО; частота трансфузий ЭМ и среднее количество единиц ЭМ в течение 32 нед; безопасность (частота развития НЯ, включая ВТЭО) Primary endpoint: PFS over 18 weeks. Secondary endpoints: OS; time to progression; ORR; frequency of red blood cell transfusions and mean number of red blood cell units transfused over 32 weeks; safety (incidence of AEs, including VTEs)	Эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю в течение всего периода химиотерапии; трансфузия ЭМ по назначению исследователя Epoetin alfa at a dose of 40,000 IU subcutaneously once weekly throughout the entire chemotherapy period; RBC transfusion as prescribed by the investigator
P. Gascón и соавт. [32] P. Gascón et al. [32]	Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ Double-blind placebo-controlled multicenter RCT	2516 пациентов 18 лет и старше с немелкоклеточным раком легкого IV стадии и анемией (уровень Hb ≤11 г/дл) 2516 patients aged 18 and older with anemia (Hb concentration <11 g/dL) associated with stage IV non-small cell lung cancer	Первичные: ОВ. Вторичные: ВБП; частота трансфузий ЭМ или частота снижения уровня Hb <8,0 г/дл; безопасность (частота развития НЯ, включая ВТЭО) Primary endpoint: OS. Secondary endpoints: PFS, frequency of red blood cell transfusions or frequency of Hb level dropping <8.0 g/dL; safety (incidence of AEs, including VTEs)	Дарбэпоэтин альфа в дозе 500 мкг подкожно 1 раз в 3 недели до достижения уровня Hb ≥12 г/дл; введение препарата прекращали в течение 3 нед от момента введения последней дозы химиопрепарата или при прогрессировании заболевания (в зависимости от того, что наступало раньше); плацебо в том же режиме Darbepoetin alfa at a dose of 500 mcg subcutaneously once every 3 weeks until Hb level reaches ≥12 g/dL; administration of the drug was stopped within 3 weeks from the last chemotherapy dose or with the progression of the disease, whichever occurred first; placebo administered on the same schedule

Примечание. Hb — гемоглобин; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОВ — общая выживаемость; ЧОО/ORR — частота объективного ответа; ВТЭО — венозное тромбозмобилическое осложнение; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МЕ — международная единица; ЭМ — эритроцитарная масса; НЯ — нежелательное явление (adverse event).

Note. Hb — hemoglobin; RCT — randomized clinical trial; OS — overall survival; ORR — objective response rate; VTE — венозное venous thromboembolic events; PFS — progression-free survival; IU — international unit; ЭМ — эритроцитарная масса; RBC — red blood cells; AE — adverse event.

Ниже приведены ключевые аспекты дизайна и результаты включенных исследований.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании P. Gascón и соавт. [32] проведено сравнение не меньшей эффективности дарбэпоэтина альфа и плацебо у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших миелосупрессивную ХТ. Пациенты с анемией (Hb ≤11 г/дл) рандомизированы на 2 группы — дарбэпоэтина альфа (в дозе 500 мкг каждые 3 нед) и плацебо — в соотношении 2:1. Верхняя граница уровня целевого Hb составила 12 г/дл. В исследование включены 2516 пациентов (1680 — в группу дарбэпоэтина, 836 — в группу плацебо). В группе дарбэпоэтина альфа показатели ОВ (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,83–1,01) и ВБП (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,87–1,04)

были не хуже, чем в группе плацебо, а также выявлена статистически значимо более низкая частота трансфузий и случаев низкого уровня Hb (≤8 г/дл) (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,57–0,86; $p < 0,001$). Частота развития серьезных нежелательных явлений была сопоставима (31,1 %).

В рандомизированном открытом исследовании J. Debus и соавт. [33] изучили влияние эпоэтина альфа у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших последовательную химиолучевую терапию (ХЛТ). Эпоэтин альфа применяли при Hb <12 г/дл. В исследование включены 385 пациентов (195 — в группу ХЛТ + ЭПО, 190 — в группу только ХЛТ). В группе ХЛТ + ЭПО 2-летняя ОВ была выше, чем в общей популяции (28,5 % против 20,6 %; $p = 0,2278$),

потребность в трансфузиях — ниже (12,3 % против 32,1 %). По данным пост-хок-анализа, у пациентов с исходной анемией отмечена тенденция к увеличению медианы выживаемости в группе ЭПО (343 дня против 212 дней; ОР 1,62; $p = 0,0525$).

В открытом рандомизированном исследовании II фазы T. Thomaïdis и соавт. [34] оценили эффективность эпоэтина бета у пациентов с распространенным раком желудка и гастроэзофагеального перехода. Эпоэтин бета (30 000 МЕ еженедельно) назначали на фоне ХТ (капецитабин + иринотекан или цисплатин) при $Hb < 11$ г/дл до достижения $Hb \geq 12$ г/дл. Повышение уровня Hb (≥ 2 г/дл) зафиксировано у 65 % пациентов; целевого уровня Hb достигли 74 % пациентов. В группе ЭПО отмечены значимое улучшение контроля над заболеванием (78 % против 55 %; $p = 0,025$) и тенденция к увеличению ОВ (14,5 мес против 8 мес; $p = 0,056$), особенно в подгруппе больных, получавших иринотекан (медиана ОВ — 15,4 мес против 8,4 мес). Выявлена эффективность ЭПО в коррекции анемии.

В ходе открытого РКИ В. Leyland-Jones и соавт. [35] изучили влияние эпоэтина альфа на отдаленные результаты у пациенток с метастатическим раком молоч-

ной железы, получавших ХТ. Женщины с $Hb \leq 11$ г/дл рандомизированы на группы эпоэтина альфа (40 000 МЕ подкожно 1 раз в нед) и наилучшей поддерживающей терапии, включая трансфузию эритроцитарной массы. По оценке исследователей, медиана ВБП в обеих группах составила 7,4 мес (ОР 1,089; 95 % ДИ 0,988–1,200), что превысило порог не меньшей эффективности (1,15). По результатам независимой оценки медиана ВБП составила 7,6 мес (ОР 1,028; 95 % ДИ 0,922–1,146), что соответствовало критериям не меньшей эффективности, медиана ОВ — 17,2 мес против 17,4 мес (ОР 1,057; 95 % ДИ 0,949–1,177), ЧОО — 50 % против 51 %. Несмотря на соблюдение формальных критериев не меньшей эффективности, полностью исключить потенциальный риск увеличения частоты прогрессирования или смерти в этом исследовании не удалось.

Каждое из включенных в метаанализ исследований вносит большой вклад в понимание полученных данных и способствует формированию обоснованных выводов об эффективности и безопасности ЭСП.

Общая вероятность систематической ошибки была низкой в 1-м исследовании, неопределенной — во 2-м, высокой — в 3-м (рис. 2).

Риск систематической ошибки / Risk of bias								
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Debus, 2014	–	–	+	+	+	–	–	–
Thomaïdis, 2014	–	–	+	+	–	×	×	×
Leyland-Jones, 2016	–	–	+	+	+	+	–	–
Gascón, 2020	+	+	+	+	+	+	+	+

D1 – метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам) / D1 – randomization method (bias of patients) allocation by groups

D2 – сокрытие рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения пациентов по группам) / D2 – concealment of the randomization sequence (selection bias of the patient) distribution by groups

D3 – «ослепление» пациентов и медперсонала (маскирование/сокрытие вмешательства от пациентов и медперсонала) в процессе лечения (систематическая ошибка исполнения) / D3 – «blinding» of patients and medical staff (masking/concealing the intervention from patients and medical staff) in the process of treatment (bias introduced by performance)

D4 – «ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства (систематическая ошибка выявления исходов) / D4 – «blinding» of medical staff involved in evaluation of treatment effects (bias introduced by evaluation of outcome assessment)

D5 – пропуски в данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных) / D5 – omissions in outcome data (data omissions bias)

D6 – представление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов) / D6 – presentation of study results (bias of results presentation)

D7 – другие возможные источники систематических ошибок / D7 – other possible sources of bias

Решение / Judgement

- ⊕ Низкий / Low
- Неопределенный / Unclear
- ⊗ Высокий / High

Рис. 2. Риск систематической ошибки включенных исследований

Fig. 2. Risk of bias in the included studies

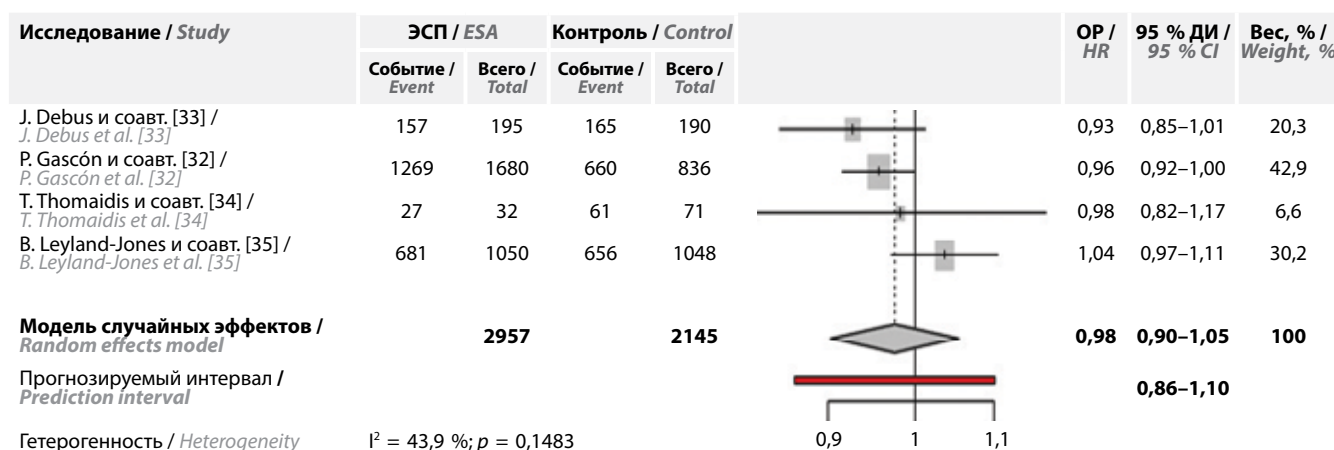


Рис. 3. Общая выживаемость в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 3. Overall survival of patients in the erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and control groups (without ESA): forest-plot. HR — hazard ratio; CI — confident interval

Первичные конечные точки оценки эффективности эритропоэзстимулирующих препаратов

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на общую выживаемость

Показатели ОВ оценивались во всех 4 включенных в метаанализ исследованиях [32–35]. На основании результатов метаанализа можно сделать вывод, что применение ЭСП у пациентов с метастатическими ЗНО не оказывает негативного влияния на ОВ.

Результаты обобщенного анализа относительного риска (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,90–1,05) подтверждают отсутствие статистически значимого влияния терапии ЭСП на ОВ (рис. 3).

Результаты всех 4 включенных в анализ исследований [32–35] демонстрируют сопоставимые показатели летальности в группах ЭСП (эпоэтина альфа, эпоэтина бета, дарбэпоэтина альфа) и контрольных группах.

В исследовании J. Debus и соавт. ОВ оценивали у пациентов 2 групп, которые получали ХЛТ. Больные, которым подкожно вводили эпоэтин альфа для коррекции анемии, вошли в группу 1, пациенты, которым терапию анемии не проводили, — в группу 2. В популяции всех рандомизированных больных (intention-to-treat, ИТТ-популяция) в группе 1 умерли 80,51 % пациентов (157 из 195), в группе 2 — 86,84 % (165 из 190) в ($p = 0,09$) [33]. По данным исследования T. Thomaidis и соавт., в которое вошли ранее не леченные пациенты с распространенным раком пищевода и желудка, получавшие ХТ, терапия эпоэтином бета позволила достичь тенденции к увеличению медианы ОВ (14,5 мес против 8,0 мес в контрольной группе; $p = 0,056$). Частота летальных исходов составила 84,38 % (27/32) у пациентов, получавших ЭСП, и 85,92 % (61/71) в группе без коррекции

уровня гемоглобина ($p = 0,05$) [34]. По данным B. Leyland-Jones и соавт., ОВ составила 64,86 % (681/1050) в группе эпоэтина альфа и 62,60 % (656/1048) — в группе трансфузии эритроцитарной массы ($p = 0,28$) [35]. В исследовании F. Gascón и соавт. в группе дарбэпоэтин альфа летальность составила 78,95 % (660/836), в группе плацебо — 75,54 % (1269/1680) [32].

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами отдельных РКИ, не продемонстрировавших значимых различий в ОВ между группами ЭСП и контрольной группой среди пациентов с метастатическими опухолями и анемией.

На основании этих результатов можно сделать вывод о том, что применение ЭСП для коррекции анемии у онкологических пациентов представляется безопасным с точки зрения влияния на продолжительность жизни и не оказывает отрицательного влияния на ОВ.

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на выживаемость без прогрессирования

Выживаемость без прогрессирования оценивалась в 3 из 4 включенных в анализ исследований [32, 34, 35]. У пациентов с метастатическими ЗНО и анемией применение ЭСП (эпоэтина альфа, эпоэтина бета или дарбэпоэтина альфа) не оказывало негативного влияния на ВБП (ОР 1; 95 % ДИ 0,91–1,11) (рис. 4). Эти обобщенные результаты подтверждаются данными ряда исследований. Так, в работе T. Thomaidis и соавт. в группе пациентов, получавших эпоэтин бета, частота достижения ВБП составила 96,88 % (31/32), в группе без терапии анемии — 92,96 % (66/71) ($p = 0,36$) [34]. В исследовании B. Leyland-Jones и соавт. ВБП достигнута у 80,1 % больных группы эпоэтина альфа (841/1050) и 78,05 % больных группы трансфузии (818/1048)

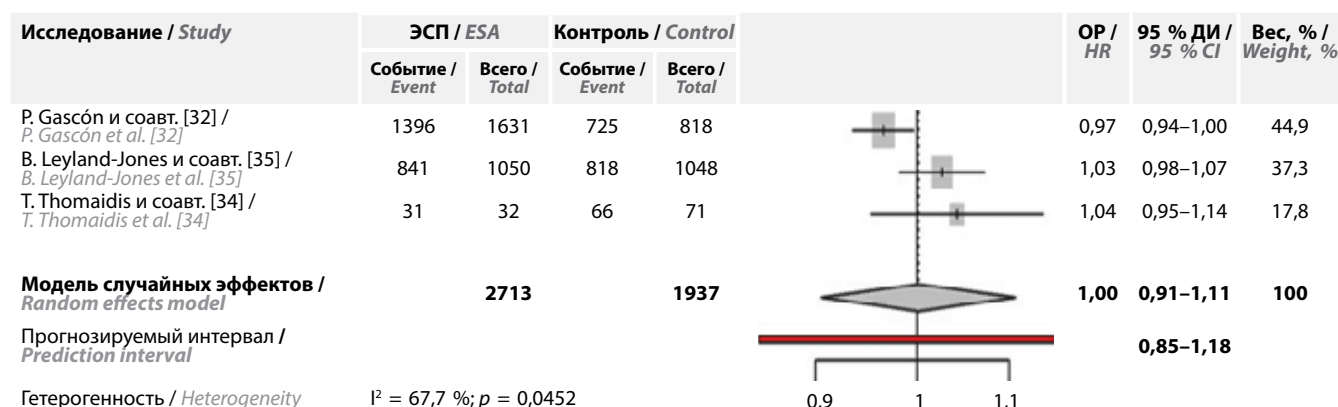


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 4. Progression-free survival: forest-plot. ESA — erythropoiesis-stimulating agent; HR — hazard ratio; CI — confident interval

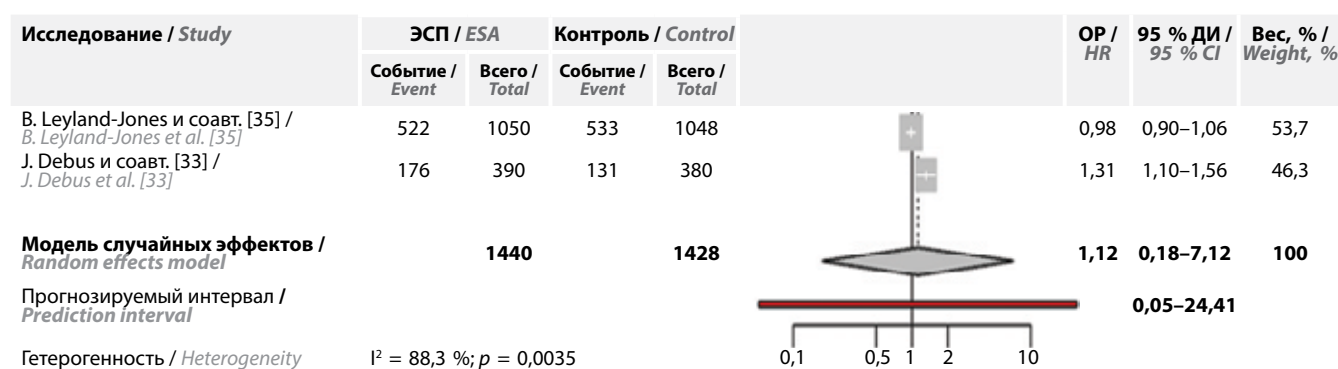


Рис. 5. Частота объективного ответа в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 5. Objective response rate in the erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and control groups (without ESA): forest-plot. HR — hazard ratio; CI — confident interval

($p = 0,25$) [35]. Согласно данным P. Gascón и соавт., в группе дарбэпоэтина альфа частота достижения ВБП составила 88,6 % (1396/1631), в группе плацебо — 85,6 % (725/818) ($p = 0,03$) [32].

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на частоту объективного ответа

Данные о влиянии ЭСП на ЧОО представлены в 2 исследованиях [33, 35]. Терапия ЭСП существенно не снижала ЧОО (ОР 1,12; 95 % ДИ 0,18–7,12) (рис. 5).

Конечные точки безопасности

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений

В 3 из 4 исследований оценивалась частота возникновения ВТЭО [27–30]. Несмотря на то, что в отдельных исследованиях частота ВТЭО была выше в группах применения эритропоэтинов [32, 33, 35], результаты

данного метаанализа показали отсутствие статистически значимых различий между группами ЭСП (эпоэтина альфа или дарбэпоэтина альфа) и без лечения анемии (ОР 1,67; 95 % ДИ 0,81–3,45) (рис. 6).

Обсуждение

Одним из важнейших подходов к коррекции анемии у онкологических пациентов является применение ЭСП. Вместе с тем фундаментальных метаанализов, посвященных именно оценке влияния этих препаратов на выживаемость у пациентов с метастатическими ЗНО, в настоящее время немного, что подчеркивает актуальность нашей работы.

По результатам систематического обзора и метаанализа 4 РКИ показатели ОВ, ВБП и ЧОО статистически значимо не различались между группами ЭСП (эпоэтина альфа, эпоэтина бета или дарбэпоэтина альфа), альтернативной терапии (плацебо, трансфузии эритроцитарной массы) и отсутствия лечения анемии. Полученные

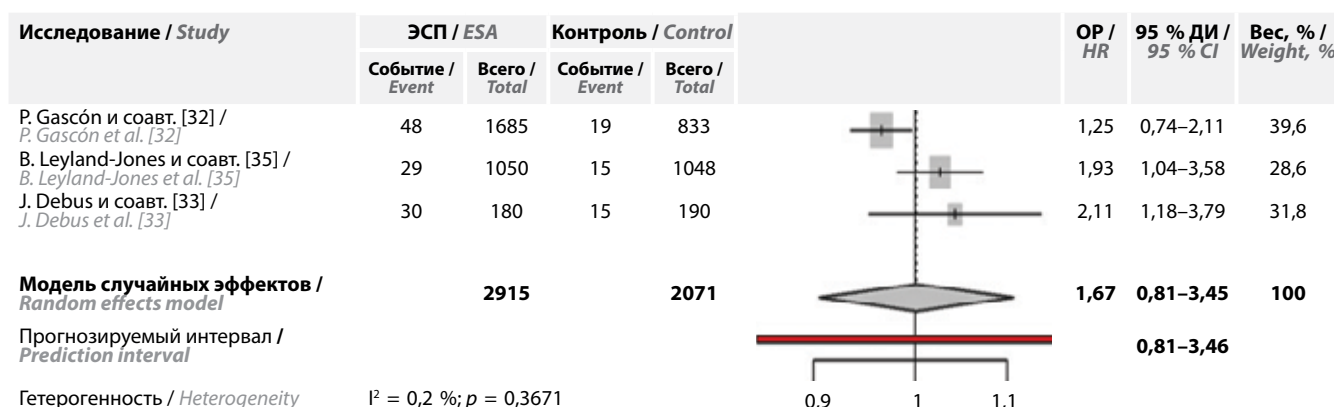


Рис. 6. Частота развития венозных тромбозмболических осложнений в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 6. Frequency of venous thromboembolic events in the erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and control groups (without ESA): forest-plot. HR — hazard ratio; CI — confident interval

данные позволяют сделать вывод о том, что ЭСП не оказывают негативного влияния на ключевые показатели эффективности лечения у пациентов с анемией, получающих ХТ и/или ЛТ по поводу метастатических ЗНО.

В то же время наши данные расходятся с результатами ранее опубликованного обзора The Cochrane Collaboration, в котором сообщалось о снижении ОВ и увеличении смертности на фоне применения ЭСП [23]. Одним из возможных объяснений может быть включение в названный обзор пациентов без четко определенных показаний к назначению данных препаратов [23]. В представленный метаанализ были включены РКИ, в которых ЭСП назначались при уровне $Hb < 12$ г/дл [33] или ≤ 11 г/дл [32, 34, 35]. При этом терапия проводилась исключительно в период активного противоопухолевого лечения, что, вероятно, способствовало более благоприятному профилю безопасности [32–35].

Кроме того, результаты ряда исследований продемонстрировали, что применение ЭСП для коррекции анемии оказывало положительное влияние (или, по крайней мере, не оказывало отрицательного) на ОВ у отдельных категорий пациентов с ЗНО, в частности получающих ХТ на основе производных платины [28, 29, 36, 37]. Такой эффект может быть связан со способностью ЭСП поддерживать уровень Hb , достаточный для проведения ХТ, без необходимости трансфузий, что потенциально улучшает отдаленные результаты лечения.

При этом важным аспектом оценки безопасности ЭСП остается риск развития ВТЭО. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что применение ЭСП статистически значимо не влияет на риск развития ВТЭО. В то же время в метаанализе The Cochrane Collaboration сообщалось об увеличении частоты ВТЭО на фоне применения ЭСП [23], что, вероятно, связано

с несоблюдением показаний к их назначению. В частности, высокий риск возникновения этих осложнений отмечался у пациентов с исходным уровнем $Hb > 10$ г/дл, а также при использовании высоких доз ЭСП для достижения завышенных целевых значений Hb .

Следует отметить, что риск развития тромбозмболических событий при трансфузии может превышать таковой при использовании ЭСП. Так, результаты ретроспективного анализа, включавшего 10 269 пациентов, показали, что риск развития ВТЭО после трансфузии эритроцитарной массы (ОР 1,37; 95 % ДИ 1,24–1,50; $p < 0,001$) более чем в 2 раза выше, чем при применении ЭСП (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,40–0,69; $p < 0,001$) [38].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России назначение ЭСП рекомендовано онкологическим пациентам с анемией на фоне ХТ или ХЛТ и не требует дополнительной профилактики ВТЭО [1]. Результаты проведенных систематического обзора и метаанализа служат дополнительным подтверждением клинической целесообразности применения ЭСП у таких больных. Показано, что использование данных препаратов для терапии анемии у онкологических пациентов не оказывает негативного влияния на ключевые показатели эффективности противоопухолевого лечения — ОВ, ВБП и ЧОО, а также не увеличивает риск развития ВТЭО. При этом следует учитывать, что наше исследование имело ряд ограничений. К ним относятся небольшое число включенных исследований, гетерогенность данных по характеристикам популяции (нозологии, число пациентов), различия в длительности терапии, последующего наблюдения, схемах ХТ и достигнутых результатах. Кроме того, отмечаются различия как в клинической, так и в статистической значимости

влияния ЭСП на такие конечные точки, как ОВ, ВБП и частота развития ВТЭО.

Заключение

Применение ЭСП у пациентов с метастатическими ЗНО и анемией, получающих ХТ и/или ЛТ, не оказывает отрицательного влияния на ОВ, ВБП и ЧОО. Также не выявлено статистически значимого увеличения частоты развития ВТЭО, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности ЭСП при соблюдении показаний к их назначению. Полученные результаты позволяют сформировать представление об эффектив-

ности данных препаратов в лечении анемии у онкологических пациентов.

Вместе с тем полученные нами результаты указывают на важность дальнейших исследований, направленных на совершенствование подходов к коррекции анемии у пациентов с ЗНО с учетом индивидуальных факторов риска, биологических характеристик опухоли и особенностей противоопухолевой терапии. Персонализированные стратегии, встроенные в комплексную систему ведения онкологических больных, могут способствовать не только улучшению переносимости лечения, но и повышению его общей эффективности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2024. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/2153-anemiya-pri-zno_final.pdf
Clinical guidelines. Anemia in malignant neoplasms. Russian National Union "Russian Oncology Association", 2024. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/2153-anemiya-pri-zno_final.pdf
2. Abuidris O.D., Abdelbagi O., Altayeb R. et al. The prevalence of anemia in patients with malignant tumors: a hospital based cross sectional study. *Ital J Med* 2023;17(1). DOI: 10.4081/ijm.2023.1571
3. Harrison L.B., Daniel S., Homel P. et al. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology* 2002;63(Suppl. 2):11–18. DOI: 10.1159/000067147
4. Gao F., Cheng Ke., Zhao F. et al. Prevalence and characteristics of anemia in patients with solid cancers at diagnosis in southwest China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(11):2825–8.
5. Wondm S.A., Dagnew S.B., Gubae K. et al. Determinants of anemia among patients receiving cancer chemotherapy in Northwest Ethiopia. *Front Med* 2024;11:1415877. DOI: 10.3389/fmed.2024.1415877
6. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood* 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
7. Abdel-Razeq H., Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;145:102837. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837
8. Busti F., Marchi G., Ugolini S. et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharm (Basel)* 2018;11(4):94. DOI: 10.3390/ph11040094
9. Camaschella C., Girelli D. The changing landscape of iron deficiency. *Mol Aspects Med* 2020;75:100861. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100861
10. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. 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(15):2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
11. Birgegård G., Henry D., Glaspy J. et al. A randomized noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside *versus* oral iron sulfate in patients with nonmyeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy: the PROFOUND trial. *Pharmacotherapy* 2016;36(4):402–14. DOI: 10.1002/phar.1729
12. Caro J.J., 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(12):2214–21.
13. Lind M., Vernon C., Cruickshank D. et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer* 2002;86(8):1243–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600247
14. Candelaria M., Cetina L., Dueñas-González A. Anemia in cervical cancer patients: implications for iron supplementation therapy. *Med Oncol* 2005;22(2):161–8. DOI: 10.1385/MO:22:2:161
15. Holzner B., Kemmler G., Greil R. et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13(6):965–73. DOI: 10.1093/annonc/mdf122
16. Shasha D., Harrison L.B. Anemia treatment and the radiation oncologist: optimizing patient outcomes. *Oncology (Williston Park)* 2001;15(11):1486–91; discussion 1494–1496.
17. Nielson C.M., Bylsma L.C., Fryzek J.P. et al. Relative dose intensity of chemotherapy and survival in patients with advanced stage solid tumor cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1609–18. DOI: 10.1002/onco.13822
18. Waters J.S., O'Brien M.E., Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(2):601–3. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.601
19. Сушинская Т.В., Ли Е.С., Стуков Н.И. Анемия в онкологии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2021;10(1):64–72. DOI: 10.17116/onkolog20211001164
Sushinskaya T.V., Li E.S., Stuklov N.I. Anemia in oncology. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology P.A. Hertsen Journal* 2021;10(1):64–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20211001164
20. Bozzini C., Busti F., Marchi G. et al. Anemia in patients receiving anticancer treatments: focus on novel therapeutic approaches. *Front Oncol* 2024;14:1380358. DOI: 10.3389/fonc.2024.1380358
21. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. 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(11):2865–74. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2865
22. Vansteenkiste J., Pirker R., Massuti B. et al. Doubleblind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1211–20. DOI: 10.1093/jnci/94.16.1211
23. Tonia T., Mettler A., Robert N. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(12):CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5
24. Hedenus M., Adriansson M., Miguel J.S. 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(3):394–403. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04448.x
25. Leyland-Jones B., Semiglazov W., 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. *JCO* 2005;23(25):5960–72. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.150
26. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14567-9
27. Bennett C.L. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914. DOI: 10.1001/jama.299.8.914
28. Bohlius J., Tonia T., Nuesch E. et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014;111(1):33–45. DOI: 10.1038/bjc.2014.210
29. Glaser C.M., Millesi W., Kornek G.V. et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):705–15. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01488-2
30. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C. et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14(1):579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0
31. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
32. Gascón P., Nagarkar R., Šmakal M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III noninferiority study of the long-term safety and efficacy of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15(2):190–202. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.005
33. Debus J., Drings P., Baurecht W. et al. Prospective, randomized, controlled, and open study in primarily inoperable, stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients given sequential radiochemotherapy with or without epoetin alfa. *Radiother Oncol* 2014;112(1):23–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.06.005
34. Thomaidis T., Weinmann A., Sprinzl M. et al. Erythropoietin treatment in chemotherapy-induced anemia in previously untreated advanced esophagogastric cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2014;19(2):288–96. DOI: 10.1007/s10147-013-0544-7
35. Leyland-Jones B., Bondarenko I., Nemsadze G. et al. A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa *versus* best standard of care in anemic patients with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34(11):1197–207. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5649
36. Vansteenkiste J., Glaspy, 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(3):478–85. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.015
37. Ohashi Y., Uemura Y., Fujisaka Y. et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Science* 2013;104(4):481–5. DOI: 10.1111/cas.12105
38. Bryer E.J., Kallan M.J., Chiu T.S. et al. A retrospective analysis of venous thromboembolism trends in chemotherapy-induced anemia: red blood cell transfusion *versus* erythrocyte stimulating agent administration. *EJHaem* 2020;1(1):35–43. DOI: 10.1002/jha2.18

Вклад авторов

И.Б. Кононенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.В. Снеговой: разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.B. Kononenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
A.V. Snegovoy: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>
А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.07.2025. Принята к публикации: 28.07.2025. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 18.07.2025. Accepted for publication: 28.07.2025. Published online: 00.00.0000.