

# 肿瘤相关性贫血及其治疗

肖志华,于 丁

关键词:贫血;肿瘤;促红细胞生成素;治疗

中图分类号:R730.6 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)增刊-0056-03

## 0 引言

贫血是肿瘤患者常见的并发症,据报道超过 50% 的肿瘤病人患有贫血,它是血液系统肿瘤患者诊断时一个最常见的临床表现<sup>[1]</sup>。贫血的严重程度与许多因素有关,包括疾病进展和使用的化疗药物的种类,以及年龄的增加和潜在感染的发生等。欧洲癌症贫血调查(ECAS)<sup>[2]</sup>对超过 15 000 名癌症患者进行了历时 6 个月的贫血发生率的观察,以 Hb 低于 12 g/dl 为诊断标准,经证实贫血的总发生率接近 40%,处于持续期或复发期的患者贫血发生率为 48%,新近诊断的患者贫血发生率为 35%,处于缓中的患者贫血发生率为 31%。各种肿瘤贫血发生率为:妇科肿瘤为 81%,肺癌为 77%,淋巴瘤与骨髓瘤为 73%,胃肠道肿瘤为 61%,乳腺癌为 62%,泌尿生殖系肿瘤为 51%。化疗疗程与贫血发生率和贫血程度有明显关系,Coiffier 等<sup>[3]</sup>对超过 1 000 名肿瘤患者的调查显示化疗 1 个月后贫血发生率开始增长,接受化疗 10~12 个月的病人发生中度(Hb 8~10.0 g/dl)或重度(Hb < 8.0 g/dl)贫血者在 50% 以上。有效控制和治疗贫血在肿瘤的综合治疗中具有重要意义。

## 1 肿瘤相关性贫血的发生

肿瘤相关性贫血的发生是多因素参与的,这些因素包括:肿瘤相关的出血,肿瘤骨髓侵犯,溶血,营养不良,铁代谢异常,肾脏功能损伤,化疗放疗引起的骨髓抑制<sup>[1,4]</sup>。多数情况下肿瘤相关性贫血是低增生性、正常红细胞、正色素的、血清铁和转铁蛋白饱和度降低,而血清铁蛋白正常或升高。研究表明,免疫或炎症系统的激活以及诸如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)和干扰素等细胞因子的释放也参与肿瘤相关性贫血的发生。这些细胞因子导致促红细胞生成素分泌减少,铁利用障碍,并可能使红细胞生存时间缩短,而红细胞的生成不足以代偿红细胞生存时间的缩短<sup>[5]</sup>。骨髓抑制是肿瘤化疗和

放疗的常见不良反应,抗癌药物尤其铂类药物的广泛使用是肿瘤相关性贫血的一个重要因素,铂类药物除骨髓抑制作用外还能造成肾脏损害,损伤肾小管细胞导致内源性促红细胞生成素(EPO)减少而引起贫血。

## 2 肿瘤相关性贫血对机体的影响

在神经系统可出现认知能力减退,心理抑郁;在循环、呼吸系统出现心动过速,虚弱,心脏失代偿,活动后呼吸困难;在泌尿系统可出现使肾灌注减少,液体滞留;在生殖系统出现月经失调,性欲减退,阳痿,并可能导致内分泌及免疫功能减退。贫血的主观感受包括疲乏、活动能力减退、注意力不集中、工作能力降低、社交减少、抑郁、性功能减退。疲乏是最突出的主诉,这是一种慢性持续的劳累感,其发生与活动强度不成比例,并难以从睡眠和休息中得到缓解。疲乏对患者的生活质量造成很大影响,Vogelzang 等<sup>[6]</sup>开展的一项以问卷调查为基础的研究发现,患者认为疲乏比疼痛更严重的影响了他们的生活,只有少部分医生和病人认为疲乏和疼痛对日常生活的影响程度相似。

ECAS 调查显示,在肿瘤合并贫血的患者中,有 61.1% 没有得到抗贫血的治疗,14.9% 的患者只是给予输血治疗,6.5% 的患者给予口服铁剂,14.4% 给予促红细胞生成素治疗。对贫血治疗的重视不够主要缘于临床医生对贫血给患者带来的损害认识不足,以及难以确定纠正贫血给患者带来的益处。研究表明,早期治疗贫血可以明显提高生活质量,Crawford 等<sup>[7]</sup>在一项非骨髓恶性肿瘤接受化疗的患者每周给予 EPO 治疗的开放性研究中显示 Hb 的提高与患者生活质量改善呈正相关,Hb 增加至 10 g/dl ~ 12 g/dl 比增加 8.0 g/dl ~ 10 g/dl 对生活质量的改善更明显,提示早期开始治疗贫血(Hb 在 10 g/dl 而不是 8.0 g/dl)效果更好。Osterborg 等<sup>[8]</sup>研究表明提高 Hb 水平可以改善患者的疲劳感,Hb 上升超过 2.0 g/dl 的患者疲劳评分的改善明显优于 Hb 上升不足 2.0 g/dl 的患者。

收稿日期:2007-11-23

作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院肿瘤内科

### 3 贫血对肿瘤的代谢及对抗肿瘤治疗的影响

贫血时血液携氧能力下降导致肿瘤缺氧。Becker 等<sup>[9]</sup>评估了头颈部肿瘤合并贫血和无贫血患者 Hb 水平和治疗前正常组织胸锁乳突肌的氧化状态的关系,中度以上贫血(Hb < 11 g/dl)与轻度或正常 Hb 水平患者的正常组织氧化状态无统计学差异,但肿瘤组织的氧化状态明显变差。缺氧在正常组织具有抑制细胞增殖、促进细胞分化及发生细胞凋亡和坏死的作用,但在部分肿瘤组织会诱导肿瘤适应性改变,导致一部分具有侵袭性表现的癌细胞出现,这可能导致肿瘤进展和肿瘤治疗抵抗。

Hockel 等<sup>[10]</sup>报道肿瘤低氧对颈部肿瘤患者的长期生存率有不良作用,肿瘤根据氧分压值( $pO_2$ )

10 mmHg 或 < 10 mmHg 被分为正常氧和低氧,研究发现临床分期和肿瘤大小相似的患者出现肿瘤低氧的与正常氧相比,5 年生存率明显降低。缺氧导致的肿瘤代谢改变是癌细胞可以发生基因组的点突变、基因扩增、染色体异常以及多倍体形成,其结果是基因组的不稳定性增加,新的基因突变体形成。肿瘤缺氧可以引起基因表达异常,从而活化低氧诱导因子 1(HIF-1),后者可通过基因表达调控细胞代谢和血管生长因子,从而抑制肿瘤细胞凋亡,使耐药基因上调,肿瘤细胞产生耐药。

由于肿瘤相关性贫血对机体的不良影响,以及缺氧时肿瘤的代谢改变所导致的肿瘤侵袭转移和治疗抵抗,贫血被认为是肿瘤患者预后不良的一个预测因子。首先,贫血与肿瘤局部控制差有关。在一个接受传统舌癌手术治疗的 258 名患者的回顾性调查中发现,治疗前贫血与治疗失败的风险相关,正常 Hb 水平的患者 5 年控制率为 85%,而贫血者为 60%<sup>[11]</sup>。贫血还与肿瘤生存率下降有关,Caro 等<sup>[12]</sup>对 60 项临床研究的回顾性分析发现,与非贫血的肿瘤患者相比,贫血患者总死亡的相对危险性增加 65%,不同死亡风险与疾病种类相关,从肺癌的 19%到头颈部肿瘤的 75%。

### 4 肿瘤相关性贫血的治疗

输血是治疗贫血的传统方法,通常用于 Hb < 8.0 g/dl 的患者。可快速提升 Hb 水平,能迅速减轻症状,消除或缓解重度贫血带来的风险和潜在危险性。但其治疗效果是短暂的和不稳定的,Hb 的水平有很大波动性,对严重的持续性贫血难以达到理想的治疗效果。

重组人促红细胞生成素(rhEPO)是肿瘤相关性贫血治疗的另一选择。EPO 是一个内源性含 165 氨基酸的糖蛋白激素,在机体中负责调节红细胞生

成。EPO 由肾脏的管周成纤维细胞产生,小部分也由肝脏产生,通过血流运送至骨髓,在贫血或低氧状态下,EPO 合成增加以代偿循环中缺氧。EPO 与红系祖细胞表面特异性受体结合,导致受体的二聚体形成,为激活红细胞生成的一个重要步骤。EPO 为骨髓和肾脏反馈环的一部分,在调节红细胞产生速度上发挥重要作用,血液循环中氧的水平 and EPO 水平之间保持平衡以此达到一个最佳红细胞数量。在低氧状态下,低氧诱导因子 1(HIF-1)促发 EPO 合成上调,加快红细胞的生成<sup>[13]</sup>。rhEPO 有 和 两种亚型,它们具有相同的氨基酸结构,EPO- 和天然的 EPO 几乎相同,EPO- 的基本糖蛋白成分更多,铝酸剩余物较少。EPO- 在体内外生物活性比 EPO- 大 20%,提升网织红细胞作用的有效率高 12%<sup>[14]</sup>。

临床研究显示,rhEPO 能有效改善患者的 Hb 水平和贫血症状,减少患者对红细胞输注的需求。Olsson 等<sup>[15]</sup>评估了 rhEPO 对进展性乳腺癌转移患者的治疗效果,在该开放性研究中 180 名转移性乳腺癌贫血患者(Hb < 11 g/dl)随机分为每周 3 次皮下注射 rhEPO 1 000 IU 组或 5 000 IU 组,共 24 周,研究过程中第 2、第 4 周,以后每隔 4 周检测 Hb 水平,结果表明,无论是高剂量组还是低剂量组,Hb 的增加都很明显,到第 24 周低剂量组平均 Hb 水平从 9.9 g/dl 增加至 11.6 g/dl,而高剂量组 Hb 从 9.8 g/dl 增加至 12.1 g/dl,在治疗的第 8、12、16 和 20 周,高剂量组平均 Hb 水平明显高于低剂量组( $P < 0.05$ ),Hb 有反应的患者人数(Hb 增加  $\geq 2$  g/dl)高剂量组和低剂量组在第 24 周分别达 58% 和 51%。Oberhoff 等<sup>[16]</sup>根据多项指标观察 rhEPO 治疗实体肿瘤患者贫血的效果,确诊实体肿瘤并接受化疗的患者,随机分为治疗组 rhEPO 每日 5 000 IU 皮下注射和对照组仅有输血治疗,未用 rhEPO,共 12 周,结果显示 rhEPO 治疗反应率明显高于对照组,治疗 12 周后 38%rhEPO 组病人有治疗反应,而对照组为 9%。此项研究比较了 rhEPO 治疗组与对照组对输血要求的不同,在第 1~4 周治疗组患者的输血要求为 15%,第 5~8 周为 14%,第 9~12 周为 14%,与治疗前 23%相比明显下降,而在同样每 4 周的间期中对照组输血要求明显高于治疗前,治疗组在 12 周内输血要求为 28%,对照组为 42% ( $P = 0.028$ ),此项结果表明 rhEPO 治疗可预防实体肿瘤患者发生与化疗相关的对输血要求的增加。

rhEPO 治疗还可以解除患者的疲劳感,提高肿瘤贫血患者的生活质量。Osterborg 等<sup>[8]</sup>调查了 rhEPO 对输血依赖血液系统肿瘤患者贫血(Hb <

10 g/dl)的作用,有效性指标包括反应率和 Hb 最低点,输血需求,生活质量评价。采用 FACT-An scale (癌症治疗相关贫血标准功能评价)对患者先做基础评分,然后每 4 周再对生活质量进行评分,在治疗过程中,rhEPO 治疗组 FACT-An 评分呈稳步增加,在 12 周和 16 周与对照组比较差异有统计学意义,回归分析显示第 16 周 Hb 浓度改变与 FACT-An 评分相对于基础值的改变呈明显相关( $r = 0.317$ ,  $P = 0.001$ ),在 rhEPO 治疗的 12~16 周,生活质量评分有关“社会与家庭”、“情感”、“运动”等亚评分与对照组比较均有明显改善。Boogaerts 等<sup>[17]</sup>比较了 rhEPO 150 IU/kg 每周 3 次为期 12 周对 262 名实体肿瘤和淋巴血液肿瘤患者贫血(Hb < 11 g/dl)的作用,治疗组患者在治疗 4~12 周对输血的需求明显低于对照组(22% vs 43%),在整个为期 12 周的研究过程中为 32%,对照组为 52% ( $P < 0.001$ )。治疗组生活质量评分 12 周后与对照组相比 FACT-An 评分增加 1 分,FACT-F(疲劳相关评分)增加 5 分,对 rhEPO 治疗有反应者(治疗 4 周后在不输血时 Hb 增加 2 g/dl)比无反应者生活质量改善明显。

肿瘤相关性贫血是多因素参与发生的,EPO 可纠正多数患者的贫血状态,但约 40%的患者对 EPO 治疗无效<sup>[8]</sup>,其因素很多,包括感染、出血、铁缺乏、溶血、营养不良、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏等。铁缺乏是贫血难以纠正的常见原因,包括铁储备不足和功能性铁缺乏。临床上对于难以纠正的肿瘤贫血患者应检测铁代谢指标,转铁蛋白饱和度低于 20%或低色素性红细胞比例超过 10%,应给予口服或静脉铁剂治疗。上消化道恶性肿瘤和严重营养不良的病人可能出现叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏,在进行 EPO 治疗时补充这两种药物有助于提高这部分病人的治疗效果。EPO 的作用可能还与 EPO 受体活性有关,在许多正常和肿瘤性非造血组织中常有 EPO 及其受体的表达,EPO 受体的表达可活化 EPO 刺激的信号通路,如 EPO 受体表达水平低下,则减弱 EPO 信号通路的活化作用,影响 EPO 的疗效<sup>[18]</sup>。

#### 参考文献:

- Mercadente S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment[J]. *Cancer Treat Rev*, 2000, 26(4): 303-311.
- 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[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(15): 2293-2306.
- Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, et al. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(13): 1617-1623.
- Ludwig H, Rai K, Blade J, et al. Management of disease-related anaemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations[J]. *Hematol J*, 2002, 3(3): 121-130.
- Nowrousian MR. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related or chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumours[J]. *Med Oncol*, 1998, 15(Suppl 1): S19-S28.
- Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patients, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey[J]. *The Fatigue Coalition, Semin Hematol*, 1997, 34(Suppl 2): 4-12.
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anaemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy[J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 888-895.
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(10): 2486-2494.
- Becker A, Stadler P, Lavey RS, et al. Severe anaemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(2): 459-466.
- Hockel M, Vaupel P. Biological consequences of tumor hypoxia[J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(Suppl 8): 36-41.
- Lutterbach J, Guttenberger R. Anaemia is associated local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(5): 1345-1350.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anaemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review[J]. *Cancer*, 2001, 91(12): 2214-2221.
- Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med*, 2003, 228(1): 1-14.
- Storring PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, et al. Epoetin alpha and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties[J]. *Br J Haematol*, 1998, 100(1): 79-89.
- Olsson AM, Svensson JH, Sundstrom J, et al. Erythropoietin treatment in metastatic breast cancer-effects on Hb, quality of life and need for transfusion[J]. *Acta Oncol*, 2002, 41(6): 517-524.
- Oberhoff C, Neri B, Amadori D, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anaemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumor: a randomized, controlled study[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(3): 255-260.
- Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(6): 988-995.
- Dunlop EA, Maxwell AP, Lappin TR. Impaired downregulation following erythropoietin activation in non-small cell lung cancer[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 380-384.

[编辑:周永红;校对:杨 卉]