

Piotr Winczura, Jacek Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

Rekombinowana ludzka erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory: nadzieje i zagrożenia

Recombinant human erythropoietin in treatment of the cancer patients with anemia: hopes and threats

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jacek Jassem
Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii
Medycznej w Gdańsku.
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel.: (058) 349 22 71, faks: (058) 349 22 70
email: jjassem@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnej wiedzy na temat roli preparatów rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe. Przedstawiono w niej mechanizmy molekularne działania erytropoetyny w komórkach nowotworowych oraz najnowsze zalecenia towarzyszących naukowych dotyczące stosowania tych preparatów u chorych na nowotwory. Omówiono również najważniejsze badania kliniczne wskazujące na możliwość niekorzystnego wpływu leczenia preparatami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny na całkowity czas przeżycia w niektórych nowotworach złośliwych.

Słowa kluczowe: erytropoetyna, rekombinowana ludzka erytropoetyna, receptor erytropoetyny, nowotwory złośliwe

ABSTRACT

The article is a summary of the current knowledge on the role of human recombinant erythropoietin in treatment of cancer patients with anemia. The molecular mechanism of erythropoietin action in cancer cells, as well as the latest recommendations of the scientific societies on the use of recombinant human erythropoietin in cancer patients are presented. We also discuss results of the clinical trials demonstrating the potential negative impact of recombinant human erythropoietin on survival in cancer patients.

Key words: erythropoietin, recombinant human erythropoietin, erythropoietin receptor, cancer

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 3, nr 4, 198-204
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wprowadzenie

Niedokrwistość jest częstą patologią występującą u chorych na nowotwory złośliwe. Częstość jej występowania waha się w granicach od około 40% u chorych na nowotwory lite do niemal 100% u chorych na białaczkę i chłoniaki [1]. Etiologia niedokrwistości w chorobach nowotworowych jest zazwyczaj wieloczynnikowa i obejmuje krwawienie, hemolizę, niedobory mikro- i makroelementów (głównie żelaza i kwasu foliowego), działanie cytokin [tzw. niedokrwistość chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disease*)], jak również leczenie onkologiczne: radio- i chemioterapię [2].

Udowodniono, że niedokrwistość pogarsza jakość życia chorych na nowotwory. Typowymi objawami niedokrwi-

stości są osłabienie, bóle i zawroty głowy, obniżenie nastroju, utrata popędu płciowego, a w cięższych przypadkach niewydolność oddechowa i krążeniowa. Wykazano również, że niedokrwistość jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka płuca, miejscowo zaawansowane raki płaskonabłonkowe głowy i szyi i raka szyjki macicy [3-5].

Leczenie niedokrwistości przede wszystkim ma charakter przyczynowy i obejmuje mechaniczne tamowanie krwawienia, radio- i chemioterapię oraz uzupełnianie niedoborów żelaza i kwasu foliowego. U chorych z dolegliwościami towarzyszącymi niedokrwistości najczęściej stosuje się przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych. Metoda ta umożliwia szybką, ale krótkotrwałą poprawę wskaźników układu czerwonekrwinkowego. Powi-

kłania przetoczeń występują u około 20% chorych, ale poważne powikłania, takie jak zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), C (HCV, *hepatitis C virus*) i D (HDV, *hepatitis D virus*), ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) lub wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), ciężkie reakcje alergiczne oraz hemoliza, immunosupresja są rzadkie [6]. Przetaczanie preparatów krwiopochodnych wymaga również krótkotrwałej hospitalizacji chorego. W tej sytuacji rekombinowane analogi i pochodne ludzkiej erytropoetyny (EPO, *erythropoietin*), które nie są obciążone wymienionymi działaniami niepożądanymi (z wyjątkiem łagodnych reakcji uczuleniowych) i mogą być podawane w warunkach ambulatoryjnych, stały się atrakcyjną alternatywą dla przetaczania koncentratu krwinek czerwonych. Niezależnie od tego część pacjentów ze względów religijnych nie wyraża zgody na przetaczanie składników krwi. Ograniczenie to nie dotyczy rekombinowanych preparatów EPO.

W niniejszej pracy przedstawiono obecny stan wiedzy na temat mechanizmów działania EPO i leków opartych na tym hormonie, a w szczególności kwestię bezpieczeństwa leczenia tymi preparatami i ich potencjalnego niekorzystnego wpływu na czas przeżycia chorych na nowotwory złośliwe.

Biologiczne podstawy zastosowania rhEPO w terapii niedokrwistości w przebiegu chorób nowotworowych

Erytropoetyna jest glikoproteinowym czynnikiem wzrostu pobudzającym wytwarzanie i dojrzewanie erytrocytów. Głównym miejscem wytwarzania EPO w organizmie człowieka są komórki śródmiąższowe kory nerek (około 80% syntezy EPO) i w mniejszym stopniu wątroby (20%) [7]. Regulacja stężenia EPO zależy od hipoksji tkankowej, która pobudza komórki śródmiąższowe nerek do wytwarzania tego hormonu. Doprowadza to do wzrostu liczby erytrocytów, poprawy utlenowania tkanek i — na zasadzie odwrotnego sprzężenia zwrotnego — hamuje dalsze wytwarzanie EPO [8]. Erytropoetyna działa na komórki linii erytroblastycznej poprzez przezbłonowy receptor (EPO-R), który po przyłączeniu liganda ulega homodimeryzacji i aktywuje cytoplazmatyczne kinazy tyrozynowe JAK (*Janus kinase*) i czynniki transkrypcyjne. Ilość EPO-R w błonie komórkowej zmniejsza się wraz z dojrzewaniem prekursorów erytrocytów. Receptor dla EPO nie występuje w błonie komórkowej retikulocytów i erytrocytów. Receptory dla EPO są również obecne na innych komórkach: mózgu, mięśnia sercowego, nerek, mięśni szkieletowych i śród-błonka naczyń [7, 9].

W wyniku wydzielania cytokin prozapalnych przez komórki nowotworowe dochodzi do zmniejszenia wytwa-

rzania EPO, co jest jednym z mechanizmów tak zwanej niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD) towarzyszącej chorobom rozrostowym. Wykazano, że u chorych na nowotwory stężenie endogennej EPO jest szczególnie niskie w stosunku do stopnia niedokrwistości [2, 10]. Obniżone stężenie EPO może się również wiązać bezpośrednio z toksycznym wpływem leczenia onkologicznego. Takie działanie dotyczy przede wszystkim cisplatyny, która jest lekiem nefrotoksycznym i hamuje wytwarzanie EPO przez komórki śródmiąższowe nerek [11].

Występowanie i rola EPO-R w komórkach nowotworowych

W ostatnich latach wykazano ekspresję EPO-R na powierzchni komórek nowotworów złośliwych między innymi raka piersi, gruczołu krokowego, raków płaskonabłonkowych rejonu głowy i szyi i szpiczaka mnogiego i innych, oraz w ich ogniskach przerzutowych [12–14]. Wydaje się, że nasilenie ekspresji EPO-R jest odwrotnie proporcjonalne do stopnia zróżnicowania nowotworu. Wiadomo również, że ekspresja EPO-R dotyczy tylko części nowotworów danego typu. Badania na liniach komórkowych wskazują, że podobnie jak w komórkach szeregu erytroblastycznego EPO działa na nie poprzez aktywację kinaz tyrozynowych z grupy JAK oraz szlak czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) i STAT (*signal transducers and activators of transcription*), hamując procesy apoptozy. W efekcie dochodzi do zwiększenia odporności komórek nowotworowych na leki przeciwnowotworowe, promieniowanie jonizujące oraz zwiększenia ich zdolności do proliferacji, migracji i naciekania [15–18].

Obecność EPO-R udowodniono również na komórkach śród-błonka naczyń włosowatych guzów nowotworowych. Wyniki badań *in vitro* sugerują, że blokowanie EPO-R przez przeciwciała monoklonalne prowadzi do zmniejszenia sieci naczyń włosowatych. Jest to pośredni dowód na rolę EPO w procesach angiogenezy [19]. Co ważne jednak, stężenia EPO w badaniach doświadczalnych *in vitro* często znacznie przekraczają te stosowane w celach leczniczych.

Rekombinowane analogi i pochodne EPO stosowane w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej nowotworom

W ostatnich latach w wielu krajach stosowanie ludzkiej rekombinowanej EPO (rhEPO, *human recombinant erythropoietin*) u chorych z niedokrwistością w przebiegu nowotworów upowszechniło się, a nawet stało się standardem. Obecnie zarejestrowane są trzy preparaty ludz-

kiej rekombinowanej EPO. Dwa z nich: rhEPO α i rhEPO β są wytworzonymi za pomocą metod inżynierii genetycznej analogami ich ludzkich odpowiedników o identycznej strukturze cząsteczki pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego. Trzeci preparat — darbepoetyna — jest rekombinowaną i zmodyfikowaną pochodną ludzkiej EPO. Modyfikacja ta polega na dodatkowej glikozylacji. Charakteryzuje ją około 3-krotnie dłuższy czas półtrwania w porównaniu z preparatami erytropoetyny α i β (odpowiednio 72 godz. i 24 godz. po podaniu podskórnym). Dzięki temu lek ten nie wymaga tak częstego stosowania jak niezmodyfikowane analogi EPO [20, 21].

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że podawanie rekombinowanych pochodnych EPO podwyższa stężenie hemoglobiny, zmniejsza zapotrzebowanie na przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych i może poprawiać jakość życia chorych na niedokrwistość towarzyszącą chemio- i radioterapii nowotworów (głównie przez zmniejszenie uczucia zmęczenia) [22–26]. Europejska Organizacja do Badań nad Leczeniem Nowotworów (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) w raporcie opracowanym w roku 2006 wskazuje na możliwość stosowania wszystkich trzech preparatów rhEPO w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe. W opracowaniu tym wskazaniem do terapii rhEPO są niedokrwistość w przebiegu chemioterapii i radioterapii oraz niedokrwistość towarzysząca nowotworom. Zaleca się równocześnie konieczność wcześniejszego wykluczenia odwracalnych przyczyn niedokrwistości, głównie krwawienia, niedokrwistości niedoborowych i hemolizy. Jako optymalne stężenie hemoglobiny wymagające leczenia przy użyciu rhEPO podaje się przedział 9–11 g/dl, przy uwzględnieniu towarzyszących dolegliwości. Leczenie należy stosować do uzyskania stężenia hemoglobiny 12–13 g/dl [27].

Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) i Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ASH, *American Society for Hematology*) zalecają stosowanie rhEPO u chorych ze stężeniem hemoglobiny wynoszącym 10 g/dl i mniej otrzymujących chemioterapię. Podanie rhEPO można także rozważyć u chorych ze stężeniem hemoglobiny 10–12 g/dl. Według towarzystw amerykańskich terapię należy prowadzić do uzyskania u chorego stężenia hemoglobiny 12 g/dl lub bliskiego tej wartości [28, 29]. Towarzystwa EORTC, ASCO i ASH nie zalecają natomiast profilaktycznego stosowania pochodnych EPO u chorych z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w granicach normy [27–29].

Polskie zalecenia dotyczące stosowania rhEPO są zasadniczo zbieżne z wyżej wymienionymi [30]. Dodatkowo podkreślają one konieczność oceny wskaźników gospodarki żelazem przed leczeniem i w jego trakcie.

Wpływ leczenia rhEPO na czas przeżycia chorych na nowotwory złośliwe

Wyniki licznych badań wskazują na dłuższy czas przeżycia chorych bez niedokrwistości w porównaniu z chorymi z obniżonym stężeniem hemoglobiny [3–5]. Dodatkowo lepsze utlenowanie tkanek nowotworowych, dzięki wyrównaniu niedokrwistości, zwiększa skuteczność radioterapii i chemioterapii poprzez tak zwany efekt tlenowy. Zmniejszenie niedokrwistości pozwala także uniknąć przerwania lub odkładania w czasie kolejnych cykli chemioterapii i radioterapii oraz obniżania dawek leków przeciwnowotworowych. Na tej podstawie można się było spodziewać, że zastosowanie rhEPO nie tylko poprawi jakość życia chorych, ale może mieć korzystny wpływ na czas przeżycia.

Analiza wpływu leczenia rhEPO na czas przeżycia jest utrudniona, ponieważ w większości badań głównym przedmiotem oceny było zachowanie parametrów układu czerwono krwinkowego, jakość życia lub częstość przetaczania krwi. Czas całkowitego przeżycia i przeżycia bez nawrotu choroby nie były na ogół ujmowane jako wskaźniki oceny. Ponadto wiele dotychczasowych badań miało charakter retrospektywny.

Opublikowana w 2005 roku metaanaliza objęła 27 randomizowanych badań klinicznych (1993–2002) z udziałem 3287 dorosłych chorych otrzymujących rhEPO α lub β [31]. W analizie czasu przeżycia uwzględniono 19 badań z udziałem 2805 chorych. Większość badań obejmowała chorych z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Wykazano nieznamiennie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia u chorych otrzymujących rhEPO, ale nie udało się sformułować jednoznacznych wniosków. Wynikało to głównie z faktu, że w żadnym badaniu objętym metaanalizą całkowity czas przeżycia nie był głównym wskaźnikiem oceny, a przedział ufności był nadal zbyt szeroki.

Już po opublikowaniu wyników wspomnianej metaanalizy ukazało się kilka doniesień, które dostarczyły nowych danych na temat skutków stosowania rhEPO u chorych na nowotwory. Henke i wsp. [32] przeprowadzili wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne metodą podwójnej ślepej próby z udziałem 351 chorych na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi otrzymujących radykalną radioterapię. Pacjenci otrzymywali rhEPO β lub placebo 3 razy w tygodniu w ciągu 2 tygodni poprzedzających radioterapię i w czasie jej trwania. Do badania włączano chorych z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 12 g/dl u kobiet i 13 g/dl u mężczyzn. Oceniano przeżycie wolne od wznowy miejscowej, czas do progresji miejscowej i czas całkowitego przeżycia. Wykazano, że w grupie otrzymującej rhEPO całkowity czas przeżycia był krótszy ($p = 0,02$), a udział wyleczeń miejscowych niższy w porównaniu z grupą

otrzymującą placebo ($p = 0,007$). Badanie poddano krytyce ze względu na niejednorodność cech klinicznych obu grup. Ponadto jego kryteria włączenia różniły się od obowiązujących zaleceń EORTC i ASCO/ASH i dopuszczały rozpoczęcie leczenia rhEPO także u chorych z wyższym stężeniem hemoglobiny.

W niedawno opublikowanym badaniu ta sama grupa autorów przy użyciu metod immunohistochemicznych określiła ekspresję EPO-R na komórkach nowotworowych u 154 losowo wybranych chorych uczestniczących w poprzednim badaniu [33]. Obecność EPO-R stwierdzono u 104 chorych (67,5%). Wykazano, że wśród chorych, u których stwierdzono receptory i którzy otrzymywali rhEPO, czas do nawrotu nowotworu był krótszy niż w grupie kontrolnej ($p < 0,01$). Podawanie rhEPO nie miało natomiast negatywnego wpływu na czas do nawrotu nowotworu w grupie bez ekspresji EPO-R. W badaniu tym wykazano, że w warunkach klinicznych podawanie rhEPO, oprócz większej liczby powikłań sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym (11% chorych w porównaniu z 5% w grupie placebo), może także chronić komórki nowotworowe przed radioterapią, wpływając niekorzystnie na czas do nawrotu nowotworu i czas całkowitego przeżycia. W dyskusji nad tą pracą zwrócono jednak uwagę, że przeciwciała użyte do określenia ekspresji EPO-R charakteryzują się małą swoistością, co może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników [34].

Niekorzystny wpływ podawania rhEPO na czas przeżycia chorych na nowotwory wykazano także w opublikowanej w roku 2005 pracy Leyland-Jones i wsp. [35]. W tym obejmującym 939 chorych na rozlanego raka piersi randomizowanym badaniu klinicznym o charakterze podwójnie ślepej próby 469 chorych otrzymywało rhEPO α , a pozostali placebo. Celem badania była ocena wpływu na jakość i czas przeżycia utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 12–14 g/dl przy zastosowaniu rhEPO. Udział jednorocznych przeżyć był wyższy w grupie osób przyjmujących placebo niż w grupie otrzymującej rhEPO (odpowiednio 76% i 70%, $p = 0,01$). Różnice w przeżyciu były widoczne już po 4 miesiącach obserwacji. Główną przyczyną zgonów chorych była progresja choroby (27% w grupie leczonej rhEPO w porównaniu z 22% w grupie przyjmującej placebo). W grupie leczonej rhEPO częstsze były również zgony z powodu powikłań zakrzepowych i związane z toksycznością chemioterapii. Podobnie jak w pracy Henke i wsp. [32] wyjściowe i docelowe stężenia hemoglobiny były wyższe niż zalecane przez towarzystwa naukowe. Nie wykazano natomiast, aby wyższe stężenie hemoglobiny w wyniku leczenia rhEPO wpływało na czas przeżycia.

W 2007 roku ukazały się wyniki randomizowanego badania klinicznego z podwójnie ślepej próbą, które pierwotnie zaprojektowano w celu oceny jakości życia chorych na zaawansowanego raka płuca leczonych rhEPO

[36]. Do badania kwalifikowano chorych na niedrobnokomórkowego nieoperacyjnego raka płuca, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii lub wysokodawkowej radioterapii na obszar klatki piersiowej. Do leczenia kwalifikowano chorych ze stężeniem hemoglobiny poniżej 12 g/dl. Po włączeniu do badania zaledwie 70 chorych (33 otrzymujących raz w tygodniu rhEPO α przez 12 tygodni i 37 otrzymujących placebo) okazało się, że w grupie chorych otrzymujących rhEPO mediana czasu przeżycia była znamienne krótsza niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 63 i 129 dni, $p = 0,04$). Na tej podstawie badanie przerwano, a wyniki natychmiast opublikowano. Wykazano, że główną przyczyną zgonów w obu grupach chorych była progresja nowotworu, a wśród chorych otrzymujących rhEPO nie odnotowano większej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych. Niewielka liczba chorych zakwalifikowanych do badania nie pozwala sformułować ostatecznych wniosków w zakresie wpływu rhEPO na jakość życia, co było głównym celem badania [36]. Uzyskane wyniki stanowią jednak kolejny sygnał wskazujący na potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem rhEPO u chorych na nowotwory.

W 2007 roku przedstawiono (dotychczas niepublikowane) wstępne wyniki dwóch badań III fazy, z podwójnie ślepej próbą, w których zastosowano darbepoetynę [37, 38]. W pierwszym porównywano wpływ podawania leku na czas przeżycia chorych na rozlanego drobnokomórkowego raka płuca otrzymujących chemioterapię zawierającą etopozyd i pochodną platyny [37]. Do badania zakwalifikowano chorych ze stężeniem hemoglobiny 9–13 g/dl. W badaniu tym czas przeżycia w obu grupach nie różnił się istotnie. W grupie chorych leczonych darbepoetyną częstsze były natomiast incydenty zakrzepowo-zatorowe. Drugie badanie obejmowało 985 chorych na różne nowotwory złośliwe, u których stężenie hemoglobiny wynosiło poniżej 11 g/dl [38, 39]. Chorzy nie otrzymywali radio- i chemioterapii. W grupie otrzymującej darbepoetynę udział zgonów był znamienne wyższy ($p = 0,006$). Według badaczy różnice te mogły częściowo wynikać z niejednorodności cech klinicznych obu grup. W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie wyników najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem rhEPO u chorych na nowotwory.

Opublikowana w 2006 roku metaanaliza obejmująca 57 badań klinicznych z lat 1985–2005 z udziałem 9353 chorych na nowotwory otrzymujących rhEPO α , β lub darbepoetynę, podobnie jak metaanaliza z 2005 roku, wykazała nieznamienne wydłużenie czasu przeżycia chorych otrzymujących te preparaty w porównaniu z chorymi z grup, w których stosowano placebo. Wykazano również zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych wśród chorych otrzymujących rhEPO [50]. Metaanaliza ta zawierała badania Henke i wsp. [32] oraz Leyland-Jones i wsp. [35].

Tabela 1. Wyniki randomizowanych badań klinicznych III fazy z udziałem rhEPO u chorych na nowotwory złośliwe

Table 1. Results of the randomized phase III clinical trials with rhEPO in cancer patients

Badanie	Rodzaj nowotworu	Wpływ na czas całkowitego przeżycia	Inne istotne wyniki
Case i wsp. [40]	Różne	Brak	Poprawa jakości życia
Henry i wsp. [41]	Różne	Brak	Poprawa jakości życia
Littlewood i wsp. [42]	Różne niehematologiczne	Brak	Poprawa jakości życia
Antonadou i wsp. [43]	Nowotwory regionu miednicy*	Brak	Korzystny wpływ na czas do nawrotu choroby
Kunikane i wsp. [26]	NSCLC	Brak	
Vansteenkiste i wsp. [25]	NSCLC	Brak	Poprawa jakości życia
Machtay i wsp. [44]	Raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi*	Brak	
Blohmer i wsp. [45]	Rak szyjki macicy*	Brak	Korzystny wpływ na czas do nawrotu choroby
Henke i wsp. [32]	Raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi*	Niekorzystny	Niekorzystny wpływ na czas do nawrotu choroby, większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych
Leyland-Jones i wsp. [35]	Rozsiany rak piersi	Niekorzystny	Większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych
Witzig i wsp. [46]	Różne	Brak	
Savonije i wsp. [47]	Różne	Brak	Poprawa jakości życia
Bamias i wsp. [48]	Różne	Brak	
Chang i wsp. [49]	Rak piersi	Brak	Poprawa jakości życia
Amgen 20010145 [37]	SCLC, ED	Brak	
Amgen 20010103 [38]	Różne	Niekorzystny	

NSCLC (*non-small cell lung cancer*) — niedrobnokomórkowy rak płuca; SCLC (*small cell lung cancer*) — drobnokomórkowy rak płuca; ED (*extensive disease*) — postać rozległa; *badania z zastosowaniem radioterapii lub radiochemioterapii

Na podstawie wyników najnowszych badań klinicznych Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) sformułowała nowe zalecenia dotyczące stosowania preparatów rhEPO u chorych na nowotwory. W opracowaniu tym stwierdza się, że preparatów tych nie powinno się zalecać w leczeniu niedokrwistości u chorych nieotrzymujących chemioterapii, gdyż mogą one przyspieszać progresję choroby i skrócić czas całkowitego przeżycia. Zwrócono uwagę, że podawanie rhEPO zmniejsza konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, natomiast jego celem nie może być zwiększenie skuteczności leczenia onkologicznego lub zmniejszenie uczucia zmęczenia u chorych. Według zaleceń FDA należy stosować jak najmniejsze skuteczne dawki rhEPO, monitorując przy tym stężenie hemoglobiny 2 razy w tygodniu do momentu jego ustabilizowania. Leczenie należy prowadzić do uzyskania stężenia hemoglobiny nieprzekraczającego 12 g/dl.

Podawanie rhEPO należy również przerwać, gdy wzrost stężenia hemoglobiny przekracza 1 g/dl/tydzień [51, 52]. Podobne zalecenia przedstawia również Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Evaluation Agency*), podkreślając, że stosowanie rhEPO można rozważać wyłącznie w przypadku niedokrwistości u chorych na nowotwory lite otrzymujących chemioterapię. Konieczne jest również ściśle monitorowanie chorych w trakcie leczenia preparatami rhEPO, tak aby stosować najniższą możliwą dawkę rhEPO dla korekty niedokrwistości [53].

Podsumowanie

Stosowanie rekombinowanych analogów ludzkiej erytropoetyny u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię pozwala ograniczyć częstość przetoczeń koncen-

tratów krwinek czerwonych i związane z tym powikłania. Wyniki najnowszych badań klinicznych z udziałem tych leków wskazują jednak, że preparaty te powinno się stosować z należytą ostrożnością i tylko zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, po dokładnym przeanalizowaniu możliwych korzyści i zagrożeń. Najnowsze wskazania do włączenia terapii rhEPO są znacznie zawężone. Nie należy stosować rhEPO profilaktycznie i w celu poprawienia jakości życia chorych z niedokrwistością. Przeciwwskazane jest również leczenie niedokrwistości preparatami rhEPO u chorych nieotrzymujących chemioterapii. Leczenie rhEPO wymaga ścisłego monitorowania parametrów układu czerwonych krwinek.

Niestosowanie się do zaleceń leczenia rhEPO wiąże się z możliwością zwiększenia ryzyka progresji nowotworu i zgonu, co wykazano w odniesieniu do chorych na raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi, raka płuca i raka piersi. Stosowanie rhEPO u chorych na nowotwory zwiększa również nieznacznie częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych, takich jak zakrzepica żył głębokich, udar mózgu i zawał serca.

Piśmiennictwo

- Tas F., Eralp Y., Basaran M., Sakar B. i wsp. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am. J. Clin. Oncol.* 2002; 25: 371–379.
- Bron D., Meuleman N., Mascaux C. Biological basis of anemia. *Semin. Oncol.* 2001; 28: 1–6.
- Grogan M., Thomas G.M., Melamed I. i wsp. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528–1536.
- Lee W.R., Berkey B., Marcial V. i wsp. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 1069–1075.
- Caro J.J., Salas M., Ward A. i wsp. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214–2221.
- Walker R.H. Special report: transfusion risks. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 88: 374–378.
- Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2034–2045.
- Ratcliffe P.J., O'Rourke J.F., Maxwell P. i wsp. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression. *J. Exp. Biol.* 1998; 201: 1153–1162.
- Duchnowska R., Szczylik C. Pozahematologiczna rola erytropoetyny. *Onkol. Pol.* 2003; 6: 109–112.
- Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. i wsp. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1689–1692.
- Wood P.A., Hrushesky W.J. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1650–1659.
- Lai S.Y., Grandis J.R. Understanding the presence and function of erythropoietin receptors on cancer cells. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4675–4676.
- Acs G., Acs P., Beckwith S.M. i wsp. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 3561–3565.
- Acs G., Zhang P.J., Rebbeck T.R., i wsp. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 969–981.
- Lai S.Y., Childs E.E., Xi S. i wsp. Erythropoietin-mediated activation of JAK-STAT signaling contributes to cellular invasion in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 4442–4449.
- Crawford J., Kosmidis P.A., Hirsch F.R. i wsp. Targeted molecular mechanisms of epoetin alfa. *Lung Cancer* 2003; 41: 133–145.
- Pajonk F., Weil A., Sommer A., i wsp. The erythropoietin-receptor pathway modulates survival of cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 8987–8991.
- Belenkov A.I., Shenouda G., Rizhevskaya E. i wsp. Erythropoietin induces cancer cell resistance to ionizing radiation and to cisplatin. *Mol. Cancer* 2004; 3: 1525–1532.
- Yasuda Y., Fujita Y., Masuda S. i wsp. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumours of female reproductive organs. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1797–1805.
- Egrie J.C., Strickland T.W., Lane J. i wsp. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986; 172: 213–224.
- Egrie J.C., Browne J.K. Development and characterization of darbepoetin alfa. *Oncology* 2002; 16: 13–22.
- Morere J.F. Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 149–156.
- Ferrario E., Ferrari L., Bidoli P. i wsp. Treatment of cancer-related anemia with epoetin alfa: a review. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30: 563–575.
- Crawford J., Demetri G.D., Gabrilove J.L. i wsp. Clinical benefits of epoetin alfa therapy in patients with lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 2002; 3: 180–190.
- Vansteenkiste J., Pirker R., Massut B. i wsp. Aranesp 980297 Study Group: 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.
- Kunikane H., Watanabe K., Fukuoka M. i wsp. Double-blind randomized control trial of the effect of recombinant human erythropoietin on chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2001; 6: 296–301.
- Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 258–270.
- Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. i wsp. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4083–4107.
- Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005; 18: 433–438.
- Podolak-Dawidziak M., Wojtukiewicz M., Krzemieniecki K. i wsp. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoetynę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005; 1: 157–164.
- Bohlius J., Langensiepen S., Schwarzer G. i wsp. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 489–498.
- Henke M., Laszig R., Rube C. i wsp. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
- Henke M., Mattern D., Pepe M. i wsp. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4708–4713.
- Ragione F.D., Cucciolla V., Borriello A. i wsp. Erythropoietin receptors on cancer cells: a still open question. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1812–1813.
- Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. i wsp. 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.
- Wright J.R., Yee C.U., Julian J.A. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin to treat patients with non-small cell lung cancer and disease related anemia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1027–1032.
- Dostępne na: www.clinicalstudyresults.org. Protocol No. 20010145/NCT00119613: A randomized, double blind, placebo-controlled study of subjects with previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer (SCLC) treated with platinum plus etoposide chemotherapy with or without darbepoetin.
- Dostępne na: www.clinicalstudyresults.org. Protocol No. 20010103/NCT00091858: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of darbepoetin alfa for the treatment of anemia of cancer.

39. Goldberg P. Study finds more deaths on Aranesp arm in cancer anemia study, no benefit seen. *Cancer Lett.* 2007; 33: 1.
40. Case D.C. Jr, Bukowski R.M., Carey R.W. i wsp. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 801–806.
41. Henry D.H., Brooks B.J. Jr, Case D.C. Jr i wsp. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *Cancer J. Sci. Am.* 1995; 1: 252–260.
42. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. i wsp. 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.
43. Antonadou D., Cardamakis E., Puglisi M. i wsp. Erythropoietin enhances radiation treatment efficacy in patients with pelvic malignancies. Final results of a randomized phase III study. *Eur. J. Cancer* 2001; 37 (supl. 6): S144.
44. Machtay M., Pajak T., Suntharalingam M. i wsp. Definitive radiotherapy ± erythropoietin for squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of RTOG 99-03. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60 (supl. 1): S132.
45. Blohmer J.U., Wurschmidt F., Petry U. i wsp. Results with sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs. without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer: Results of a prospective randomized, open and controlled AGO-and NOGGO-intergroup study. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (supl. 3): 128.
46. Witzig T.E., Silberstein P.T., Loprinzi C.L. i wsp. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2606–2617.
47. Savonije J., Van Groeningen C., Van Bochove A., Pinedo H., Giaccone G. Early intervention with epoetin-alfa during platinum-based chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 752.
48. Bamias A., Aravantinos G., Kalofonos C. i wsp. Prevention of anemia in patients with solid tumors receiving platinum-based chemotherapy by recombinant human erythropoietin (rHuEpo): a prospective, open label, randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2003; 64: 102–110.
49. Chang J., Couture F., Young S. i wsp. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduce transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2597–2605.
50. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 708–714.
51. Dostępne na: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>.
52. Dostępne na: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/qa.htm>.
53. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/18806807en.pdf>.