

Artykuł na zaproszenie • Invited review**Erytropoetyna u chorych na nowotwory: gdzie jesteśmy i dokąd podążamy?**Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}, Zbigniew Sawicki^{1,2}, Piotr Radziwon^{3,4}

Niedokrwistość jest częstym objawem u chorych na nowotwory. Ma ona wpływ na jakość ich życia. Leczenie niedokrwistości u chorych na nowotwory może polegać na podawaniu koncentratu krwinek czerwonych lub stosowaniu rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (EPO). Liczne badania kliniczne potwierdziły, iż zastosowanie EPO u chorych na nowotwory prowadzi zarówno do wzrostu stężenia hemoglobiny, jak również poprawy jakości życia. W związku z tym substytucja EPO jest rozważana jako opcja leczenia niedokrwistości u chorych na nowotwory. Cząsteczka erytropoetyny, wiążąc się ze swoim receptorem (EPO-R), prowadzi do aktywacji (na drodze wzajemnej fosforylacji) związanych z EPO-R kinaz tyrozynowych JAK2 i STAT5. Jednakże ekspresję EPO i jej receptora wykazano w niektórych tkankach nowotworowych. Istnieją także dane, że stosowanie EPO może wspomagać wzrost nowotworu. Prawdopodobne jest, że EPO może wpływać na wzrost i przeżycie komórek nowotworowych, a także angiogenezę. Ostatnie doniesienia wskazują, iż stosowanie EPO u chorych na nowotwory może mieć negatywny wpływ na długość życia. W związku z tym konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaplanowanych badań klinicznych, które pozwolą na powtórne określenie roli EPO w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory.

Erythropoietin and cancer patients: where are we now and where are we heading?

Anemia is frequent in patients with cancer. It is well documented that there is a direct link between haemoglobin (Hb) levels and quality of life. Management of anemia in cancer patients is multifaceted, including – among others – erythrocyte transfusion support or treatment with recombinant human erythropoietin (EPO). Several studies justify the use of EPO in anemic cancer patients in order to increase their hemoglobin levels and, consequently, improve their overall quality of life. Thus at present this agent is considered in the treatment of patients with cancer-related anemia. EPO exerts its biological effects by binding to its cell surface receptor (EPO-R), resulting in tyrosine phosphorylation of the receptor and other intracellular proteins, including JAK2 and STAT5. The primary role of EPO is the regulation of red blood cell production. However, the expression of EPO and its receptor have recently been demonstrated in a number of cell types, including cancer cells. Several preclinical studies have shown that EPO may have an effect on delaying tumor growth. Furthermore, it seems that EPO signaling may play a role in the regulation of cancer cell growth, cancer cell survival, and angiogenesis. The results of a majority of studies suggest that erythropoietin therapy does not change disease-free and overall survival, but recently published data from clinical trials suggests a significantly shorter survival of cancer patients treated with EPO. Therefore well-designed clinical studies with appropriate safeguards are required to re-evaluate the role of EPO in the treatment of cancer patients with anemia.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, niedokrwistość, erytropoetyna, zmęczenie**Key words:** cancer, anemia, erythropoietin, cancer fatigue

Celem leczenia chorych na nowotwory jest obecnie nie tylko uzyskanie jak najlepszego efektu przeciwnowotworowego, ale także zapewnienie choremu optymalnej jakości życia. Postęp w terapii chorych na nowotwory przyczynił się z jednej strony do zwiększania odsetka wyleczeń, wydłużania czasu do nawrotu choroby oraz czasu do pro-

gresji choroby nowotworowej, z drugiej zaś – udało się w pewnej mierze doprowadzić do zmniejszenia cierpień wynikających z choroby zasadniczej oraz wywołanych prowadzonym leczeniem przeciwnowotworowym. Niestety, nadal u większości pacjentów w przebiegu choroby nowotworowej dochodzi do pogorszenia jakości życia. Wśród skarg zgłaszanych przez chorych na nowotwory, i to nie tylko tych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, niezwykle często pojawia się osłabienie. Dolegliwość ta dotyczy 50-75% pacjentów w momencie rozpoznania choroby nowotworowej. Częstość występowania osłabienia określa się na 80-96% wśród chorych poddawanych chemioterapii, zaś w przypadku radioterapii

¹ Zakład Onkologii

Akademia Medyczna w Białymstoku

² Oddział Onkologii Klinicznej

Białostockie Centrum Onkologii

³ Klinika Hematologii

Akademia Medyczna w Białymstoku

⁴ Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku

wynosi ona 60-93% [1]. Okazuje się, iż uczucie osłabienia koreluje z obecnością niedokrwistości, przy czym im głębsza niedokrwistość, tym zwykle większe poczucie osłabienia i zmęczenia [2], a w konsekwencji – gorsza jakość życia. Zauważono też, iż skuteczne leczenie niedokrwistości, oceniane jako wzrost stężenia hemoglobiny (Hb) we krwi, prowadzi niejednokrotnie do spektakularnej poprawy jakości życia chorych na nowotwory [3-7].

Przyczyna niedokrwistości u chorych na nowotwory jest zwykle złożona. Może ona wynikać z rozwoju choroby nowotworowej (np. wyparcia prawidłowego szpiku kostnego przez komórki nowotworowe), być powikłaniem stosowanego leczenia (chemioterapii lub radioterapii), a także pojawiać się z przyczyn pozaonkologicznych. Najczęstszym rodzajem niedokrwistości występującej u chorych na nowotwory jest niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym (ang. *anemia of chronic disease*, ACD) [8]. Przypuszcza się, iż w patogenezie ACD istotną rolę odgrywają niektóre cytokiny, zwłaszcza IL-1 [9], TNF [10], IFN- γ [11]. Uważa się, że cytokiny te hamują rozwój prekursorów erytrocytów, zaburzają wytwarzanie erytropoetyny (EPO) w nerkach oraz upośledzają utylizację żelaza. Skuteczne leczenie nowotworu samo przez się może wpływać na poprawę parametrów hematologicznych. Często jednak niedokrwistość jest jednym z objawów rozwiniętej choroby nowotworowej, a wówczas leczenie przeciwnowotworowe może być nie tylko nieefektywne, ale wręcz przeciwwskazane. W przeszłości w takiej sytuacji klinicznej jedyną metodą leczenia niedokrwistości były transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (kcz). Odsetek chorych na nowotwory, którzy wymagali przetoczenia kcz, ocenia się na kilkanaście procent, ale np. w raku płuca wynosi on aż 34% [12]. Dzięki wprowadzeniu obowiązku wykonywania badań każdej jednostki pobranej krwi metodami biologii molekularnej, transfuzje kcz są obecnie wyjątkowo bezpieczne. Wielokrotne transfuzje kcz zwiększają jednak ryzyko wystąpienia immunizacji do antygenów krwinek czerwonych, jak i z układu HLA, a także ryzyko wystąpienia hemochromatozy. Zwraca się także uwagę na jak dotąd mniej poznane działania niepożądane transfuzji kcz, określane mianem immunomodulacji, jak np. działanie immunosupresyjne. Niektóre badania wykazały zwiększenie częstości nawrotów choroby nowotworowej u pacjentów, którym przetoczono kcz, w porównaniu do tych chorych, u których transfuzje kcz nie były wykonywane [13, 14]. Wyżej wymienione badania dotyczyły jednak transfuzji niefiltrowanych kcz. Stosowanie ubogoleukocytarnych kcz znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia powyższych powikłań [15].

Dostępna obecnie alternatywna metoda leczenia niedokrwistości – suplementacja EPO pozbawiona jest przedstawionych powyżej powikłań. Fakt, iż ACD jest często związana ze względnym niedoborem erytropoetyny [16] przemawiać może również za celowością takiego postępowania.

Dotychczas przeprowadzone liczne badania kliniczne wykazały, iż w przypadku niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej podawanie erytropoetyny prowadzi do wzrostu stężenia Hb, a w konsekwencji – do zna-

czącej poprawy jakości życia [17-23]. W związku z tym stosowanie EPO stało się powszechną praktyką w leczeniu niedokrwistości przewlekłej u chorych na nowotwory. Zakładano również, iż stosowanie EPO może korzystnie wpływać także na długość życia tych chorych [19, 24]. Jednakże te jak dotąd wydawało się dość jednoznaczne przesłanki wskazujące na zasadność użycia EPO u chorych na nowotwory zostały podważone przez opublikowane ostatnio wyniki kilku badań klinicznych [25-28].

W badaniu BEST oceniano wpływ zastosowania EPO na jakość, ale także i długość życia chorych na raka gruczołu piersiowego w IV stopniu zaawansowania klinicznego, poddawanych kuracji cytostatycznej. Celem leczenia było utrzymanie stężenia Hb w zakresie normy (tj.: pomiędzy 12 g/dl a 14 g/dl). Lek badany (EPO) lub placebo, stosowano przez okres 12 miesięcy. Badanie kliniczne zostało przerwane z uwagi na istotnie większą śmiertelność ($p=0,0117$) w grupie kobiet otrzymujących EPO (41 zgonów), w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących placebo (16 zgonów). Wykazano, iż w trakcie badania w grupie chorych otrzymujących EPO w porównaniu do pacjentek, którym podawano placebo częściej występowały zgony spowodowane przede wszystkim progresją choroby nowotworowej (6% vs 3%) i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi (1% vs 0,2%). Obserwacja pacjentek poza okresem leczenia (po 19 miesiącach od zakończenia podawania EPO) wykazała zbieżność krzywych przeżycia w obu grupach kobiet [25].

Kolejne prospektywne randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone przez Rosenzweiga i wsp. oceniające wpływ EPO na stężenie hemoglobiny oraz na jakość życia chorych na raka gruczołu piersiowego w IV stopniu zaawansowania klinicznego, zostało także przerwane [26]. Otóż w grupie pacjentek otrzymujących EPO wystąpiły powikłania zakrzepowo-zatorowe (4 chore), podczas gdy u pozostałych pacjentek nie zaobserwowano takich zdarzeń niepożądanych [26]. Pomiędzy ocenianymi grupami nie wykazano znaczącej różnicy, zarówno pod względem cech demograficznych pacjentek, jak również stosowanego leczenia przeciwnowotworowego.

W innym ostatnio opublikowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ EPO na wyniki leczenia chorych na raka okolicy głowy i szyi. Do próby włączono 351 chorych na raka jamy ustnej, gardła środkowego, gardła dolnego i krtani, u których stwierdzono niedokrwistość poniżej 12 g/dl (kobiety) i poniżej 13 g/dl (mężczyźni). Leczenie za pomocą EPO przerywano w sytuacji, gdy stężenie Hb osiągało minimum 14 g/dl u kobiet i 15 g/dl u mężczyzn. Okazało się, iż u 82% chorych poddawanych terapii EPO osiągnięto docelowe stężenie hemoglobiny, zaś w grupie pacjentów otrzymujących placebo wzrost stężenia hemoglobiny we krwi do docelowych wartości obserwowany był tylko u 15% chorych. Przeprowadzona analiza wyników badania wykazała, iż mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego wynosiła 745 dni u osób otrzymujących placebo, zaś u pacjentów otrzymujących EPO jedynie 406 dni ($p=0,04$). Wykazano również, iż prawdopodobieństwo przeżycia było mniejsze w grupie osób otrzymujących EPO, w porównaniu do

osób otrzymujących placebo (605 dni vs 928 dni, $p=0,09$). Taką korelację odnotowano jedynie u chorych, u których nowotwór był wykryty w stadium znacznego zaawansowania klinicznego. Częstość występowania przerzutów odległych była podobna w obu grupach [27].

W innym doniesieniu (Wun i wsp.) przedstawiono retrospektywną analizę 147 chorych na raka szyjki macicy lub pochwy, poddawanych leczeniu skojarzonemu – jednoczasowej radio- i chemioterapii, u których korekcja stężenia Hb była dokonywana bądź za pomocą przetoczeń kkc, bądź poprzez suplementację EPO. Zaobserwowano, iż u chorych, którym podawano EPO, znacznie częściej występowały powikłania zakrzepowo-zatorowe (w porównaniu do grupy osób nie otrzymujących EPO) [28].

Wyjaśnienie tych niespodziewanych wyników badań jest trudne. Mogą one być spowodowane np. błędami metodologicznymi. Analiza badania BEST wykazała, iż u chorych otrzymujących EPO częściej występowały niekorzystne czynniki rokownicze, jak np. podeszły wiek, gorszy stan sprawności ogólnej czy bardziej zaawansowana choroba nowotworowa. Z kolei ostatnie zacytowane doniesienie [28] jest badaniem retrospektywnym, nierandomizowanym, a zatem analizowane grupy chorych mogą się różnić.

Nie można także wykluczyć, iż przedstawione powyżej wyniki w grupach chorych otrzymujących EPO uzależnione są od wysokich stężeń hemoglobiny, utrzymujących się w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. U chorych dializowanych z powodu niewydolności nerek, obciążonych także chorobami kardiologicznymi, u których z powodu niedokrwistości stosowano EPO, zauważono, iż częstość zgonów jest zależna od wartości hematokrytu [29].

Prawdziwą może okazać się także hipoteza zakładająca czynny wpływ EPO na przebieg choroby nowotworowej. Przemawiać za tym mogą ostatnio opisane nowe patomechanizmy działania EPO, a także złożona struktura receptora dla EPO.

Budowa erytropoetyny (EPO)

Erytropoetyna jest glikoproteiną zbudowaną z 165 aminokwasów, o masie cząsteczkowej około 34 kDa. Ponad 60% cząsteczki EPO stanowi białko, a pozostałe 40% – węglowodany, które odgrywają istotną rolę w sekrecji, pełnej aktywności biologicznej i stabilności cząsteczki EPO. Każda z istniejących czterech grup węglowodanowych składa się z małych, rozgałęzionych łańcuchów cukrowych. Wśród nich niektóre zakończone są kwasem sialowym. Obecność reszt kwasu sialowego spowalnia usuwanie EPO przez wątrobę. Wielkość cząsteczki EPO syntetyzowanej w mózgu jest mniejsza niż EPO syntetyzowanej w nerce, ponieważ zawiera ona mniej reszt kwasu sialowego. W cząsteczce EPO występują dwa wiązania dwusiarczkowe, łączące reszty cysteiny aminokwasów w pozycji 6 i 161 oraz 29 i 33. Wiązania te warunkują określoną strukturę drugorzędową EPO, która odgrywa kluczową rolę w aktywności hormonalnej.

Synteza EPO

Podstawowym miejscem syntezy EPO są nerki, które odpowiadają za powstawanie aż 80-90% tego hormonu. Około 10-20% EPO produkowane jest w wątrobie, a marginalne ilości EPO mogą także pochodzić z płuc, śledziony, łożyska, mózgu, macicy oraz śródbłonna naczyniowego [30-32]. Gen kodujący syntezę EPO znajduje się na chromosomie 7. Produktem translacji jest cząsteczka EPO zbudowana ze 193 aminokwasów. W czasie wewnątrzkomórkowego transportu z N-końca proteolitycznie odcinana jest 27-aminokwasowa sekwencja sygnałowa oraz C-końcowa reszta argininy. Dominujący wpływ na wielkość nerkowej syntezy EPO ma stopień niedotlenienia. Zsyntetyzowana EPO nie jest magazynowana w komórce, zaś szybkość jej uwalniania zależy od wielkości syntezy. Dokładny mechanizm regulacji syntezy EPO nie jest znany. Prawdopodobnie istotną rolę odgrywa cytosolowy czynnik transkrypcyjny, indukowany przez niedotlenienie (HIF-1 α , *hipoxia inducible factor -1 α*) i degradująca go α -hydroksylaza prolilowa (HIF-PH). Enzym ten, zawierający koordynacyjnie powiązane żelazo niehemowe, szybko reaguje na zmiany stężenia tlenu w komórce. Niskie stężenie tlenu prowadzi do inaktywacji HIF-PH. Skutkiem zahamowania aktywności HIF-PH jest wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia HIF-1 α , prowadzący do nasilenia transkrypcji genu kodującego syntezę EPO [33].

Receptor EPO (EPO-R)

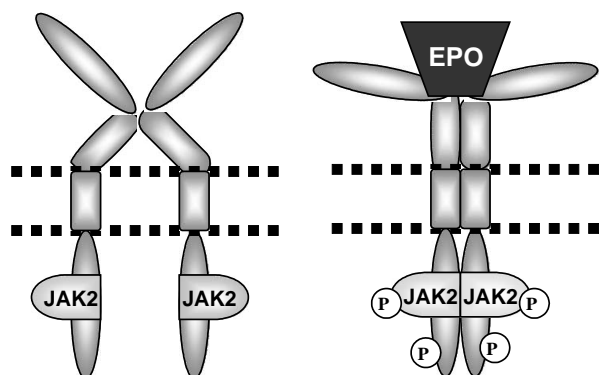
Receptor erytropoetyny (EPO-R), podobnie jak i inne receptory cytokin klasy I, zbudowany jest z trzech domen: N-końcowej domeny zewnątrzkomórkowej, hydrofobowej domeny wewnątrzkomórkowej i C-końcowej domeny wewnątrzkomórkowej. Gen odpowiedzialny za syntezę EPO-R zlokalizowany jest na chromosomie 19. EPO-R występuje nie tylko w komórkach progenitorowych szlaku erytroidalnego (od BFU-E poprzez CFU-E do normoblastu), ale również na astrocytach [34], neuronach [34], megakariocytach [35], kardiomiocytach [36], w nerkach [37], na komórkach nabłonkowych prostaty [38], na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych [39, 40] oraz na komórkach błony śluzowej macicy [41].

Występowanie EPO-R zostało także stwierdzone na komórkach wielu nowotworów złośliwych, np. raka gruczołu piersiowego [42, 43], raka szyjki macicy [44], raka żołądka [45], czerniaka złośliwego [44, 46], nowotworów złośliwych głowy i szyi [47], raka nerki [48], raka trzonu macicy [49]. W odróżnieniu od ogniska nowotworowego, w otaczającej je prawidłowej tkance gruczołu piersiowego nie stwierdza się ekspresji EPO i EPO-R [42, 48]. Warto podkreślić, iż szczególnie nasiloną ekspresję EPO i EPO-R obserwuje się w tych obszarach nowotworu, które wykazują cechy niedotlenienia [47, 48, 50, 51]. Obecności EPO i EPO-R nie wykazano w prawidłowych melanocytach, natomiast stwierdzono ją w komórkach czerniaka złośliwego [46]. W raku żołądka nasilenie stopnia ekspresji EPO-R w komórkach nowotworowych jest proporcjonalne do złośliwości histopatologicznej i zaawanso-

wania choroby nowotworowej [45]. Nasilenie ekspresji EPO-R w komórkach nowotworowych raka gruczołu piersiowego [42] i raka trzonu macicy [49] koreluje ze stopniem złośliwości choroby nowotworowej, nasileniem martwicy w tkance nowotworowej, zajęciem naczyń limfatycznych i węzłów chłonnych przez tkankę nowotworową i stopniem ekspresji receptorów hormonalnych.

Mechanizm działania erytropoetyny

Erytropoetyna, wiążąc się z cząsteczkami swojego receptora, indukuje powstanie homodimeru, który staje się funkcjonalnym receptorem. Homodimeryzacja EPO-R prowadzi do aktywacji (na drodze wzajemnej fosforylacji) związanych z EPO-R kinaz tyrozynowych JAK2 (Janus family tyrosine protein kinase 2) [52-54]. Następnie JAK2 fosforyluje osiem reszt tyrozynowych w wewnątrzkomórkowej domenie EPO-R, które stają się miejscami wiązania szeregu wewnątrzkomórkowych białek sygnałowych, zawierających domeny SH2 [52] (Rycina 1).

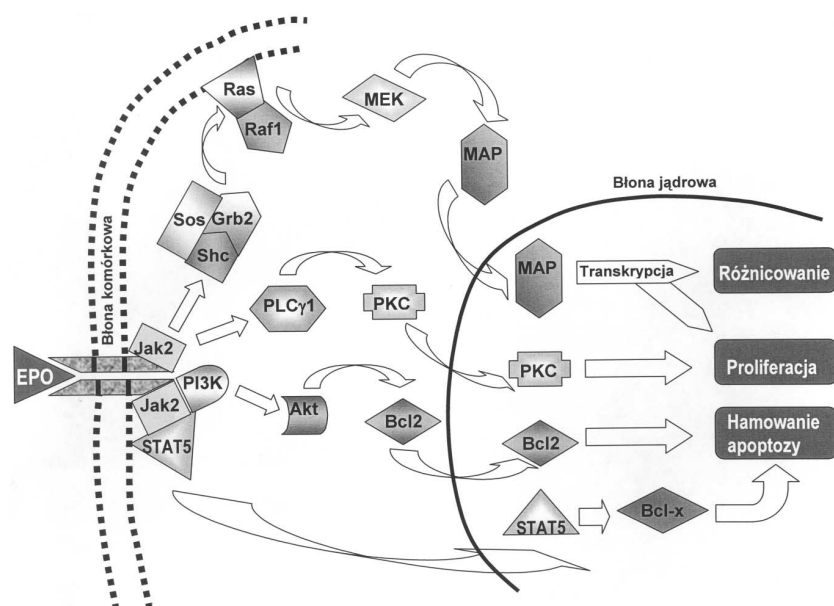


Ryc. 1. Mechanizm aktywacji receptora erytropoetyny (EPO-R)

Figure 1. Mechanism of erythropoietin receptor (EPO-R) activation

Fosforylacja przyłączanych białek sygnałowych indukuje szereg niżej opisanych przemian, prowadzących do pobudzenia proliferacji i różnicowania komórek oraz hamowania apoptozy. Jednym z istotnych fosforylowanych białek sygnałowych jest przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji (STAT5), który po fosforylacji ulega dysocjacji z EPO-R, tworzy homodimer i przemieszcza się z cytosolu do jądra komórkowego, aby tu aktywować kilka genów, m.in. gen odpowiedzialny za syntezę białka antyapoptycznego Bcl-x [52, 55]. Hamowanie apoptozy przez EPO poprzez aktywację JAK2/STAT5/Bcl-x jest kluczową drogą różnicowania się komórek szeregu erytroidalnego. Brak JAK2 lub Bcl-x u myszy prowadzi do śmierci zwierzęcia już w okresie embrionalnym [56, 57]. U myszy pozbawionych STAT5 obserwowano natomiast niedokrwistość, co wskazuje na istnienie alternatywnych mechanizmów regulacji erytropoezy [56].

Kolejnymi białkami fosforylowanymi przez indukowaną przez EPO fosforylację JAK2 są: Shc, 3-kinaza fosfatydyloinozytolu (PI3K) i fosfolipaza C- γ 1 (PLC γ 1). Fosforylacja białka adaptorowego Shc zapoczątkowuje kaskadę przekazywania sygnału, w której kluczowymi są kinazy MAP i kinaza Raf. Ufosforylowane Shc wiąże się z białkiem Grb2 i białkiem SOS, które aktywuje białko RAS [58, 59]. RAS zapoczątkowuje następnie cykl przemian z udziałem kinazy Raf i kinaz MEK, który prowadzi do fosforylacji kinazy MAP. Ufosforylowana kinaza MAP (MAPK) może przechodzić przez błonę jądrową i poprzez fosforylację czynników transkrypcyjnych wpływać na różnicowanie komórki i proliferację. Natomiast ufosforylowana PI3K doprowadza do powstania 3,4-dwufosforanu fosfatydyloinozytolu, który aktywuje kinazę serynowo/treoninową Akt, indukującą syntezę białek Bcl2. Białka te są inhibitorami apoptozy – stymulują przeżycie komórek szeregu czerwokrwińkowego [60]. Fosforylacja PLC γ 1 prowadzi z kolei do hydrolizy fosfatydyloinozy-



Ryc. 2. Mechanizm działania receptora erytropoetyny (EPO-R)

Figure 2. Mechanism of erythropoietin receptor (EPO-R) function

tolu do inozytolo-1,4,5-trójfosforanu (IP3) i diacyloglicerolu. Wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia diacyloglicerolu i jonów Ca prowadzi do aktywacji kinazy białkowej C, odpowiedzialnej za pobudzenie proliferacji [61].

Jednym z lepiej poznanych mechanizmów, regulujących wewnątrzkomórkowe przekazywanie mitogennych sygnałów, indukowanych aktywnością EPO-R, jest układ sprzężenia zwrotnego, w którym główną rolę odgrywa fosfataza tyrozynowa białka SHP-1 [62]. SHP-1 należy do grupy białek posiadających domenę SH2, fosforylowanych przez JAK2. Ufosforylowana SHP-1 defosforyluje zwrotnie JAK2, jak też i jej substraty, ograniczając w ten sposób skutki aktywacji EPO-R.

Syntetyzowana w nerkach EPO działa jako hormon w układzie endokrynnym, tj. powstaje w jednej tkance, następnie uwalniana jest do krwi i wraz z nią przenoszona jest do komórek docelowych. Natomiast EPO syntetyzowana w komórkach mózgu działa lokalnie na sąsiednie komórki w układzie parakrynnym. Niektóre z komórek mózgu mogą też syntetyzować EPO, którą same zużywają – na zasadzie mechanizmu autokrynnego [51] (Rycina 2).

Inne działania EPO

Obecność EPO-R także na komórkach, innych niż erytroidalne sprawia, że EPO może pełnić również funkcje nie związane z erytropoezą, takie jak:

- działanie proangiogenne [36, 41, 63-66],
- ochrona komórek nerwowych przed skutkami niedotlenienia [65],
- udział w rozwoju mózgu [65],
- modulacja odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej [65],
- indukowanie skurczu naczyń krwionośnych [65],
- wielokierunkowe działanie wpływające na rozwój nowotworu (poprzez m.in. nasilanie angiogenezy, stymulację proliferacji oraz hamowanie apoptozy komórek nowotworowych) [47, 63].

W badaniach *in vitro* wykazano, iż zastosowanie substancji działających antagonistycznie w stosunku do EPO-R w przypadku czerniaka złośliwego [44], raka gruczołu piersiowego [43] i nowotworów żeńskich narządów płciowych [63] prowadziło do zahamowania rozwoju nowotworu. Tak więc można przypuszczać, iż receptor ten może stać się w przyszłości punktem uchwytu nowych leków przeciwnowotworowych. Innym, rozważanym teoretycznie sposobem hamowania rozwoju choroby nowotworowej jest blokowanie szlaku wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów – od receptora dla EPO poprzez wpływ na fosforylację kinaz tyrozynowych (JAK2), do regulacji ekspresji genów jądrowych, które kontrolują proliferację, różnicowanie i długość życia komórek [51, 67].

Ponieważ u ludzi najczęstszą przyczyną podwyższonej zawartości EPO jest niedotlenienie związane z paleniem papierosów, można domniemać, iż EPO odgrywa pewną rolę w ułatwianiu rozwoju nowotworów złośliwych płuc [48].

Erytropoetyna jest obecnie często stosowana u chorych na nowotwory z towarzyszącą niedokrwistością, jednakże aktualny stan wiedzy nie dostarcza jednoznacznych dowodów uzasadniających postępowanie terapeutyczne tego typu. Zbiorcza analiza badań klinicznych przeprowadzonych w latach 1985-2001 wykazała, iż substytucja EPO prowadzi do zmniejszenia konieczności przetoczeń kkc, przy czym nie udowodniono, że stosowanie EPO wpływa na długość lub jakość życia chorych na nowotwory [68].

Ewolucja poglądów dotycząca znaczenia EPO- α w leczeniu niedokrwistości chorych na nowotwory znalazła odbicie we wskazaniach do stosowania tego leku, rekomendowanych przez produkujące go firmy farmaceutyczne. O ile jeszcze przed kilku laty zasadnym było stosowanie tego leku w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory (poddawanych chemioterapii bądź pozostających bez leczenia chemicznego) lub w zapobieganiu niedokrwistości występującej u pacjentów leczonych cytostatykami z powodu nowotworu, to obecnie zalecenia do stosowania EPO- α ogranicza się do leczenia niedokrwistości w celu zmniejszenia liczby koniecznych przetoczeń kkc. Nieodzownym jest więc przeprowadzenie kolejnych, dobrze zaplanowanych badań klinicznych, pozwalających na precyzyjne określenie roli EPO w onkologii [69]. Obecnie nie jest jasne, czy EPO należy podawać profilaktycznie (przewidując zmniejszenie stężenia hemoglobiny wskutek zastosowania leczenia przeciwnowotworowego), czy też stosować u chorych, u których pojawiła się niedokrwistość, (jeżeli tak, to przy jakim stężeniu Hb należy rozpocząć leczenie). Nie ma pewności, jaka dawka i w jakim schemacie powinna być stosowana (40 tys. IU / tydzień czy 3x 10 tys. IU / tydzień). Należy określić pożądane docelowe stężenie hemoglobiny (np. 10, 12, czy 14g/dL) w trakcie leczenia EPO. Nie jest znany również optymalny czas takiej terapii. Ponieważ zastosowanie 300 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę zapobiega występowaniu spontanicznej agregacji płytek, obserwowanej często u chorych dializowanych z powodu niewydolności nerek i jednocześnie leczonych EPO, należy rozważyć zasadność zastosowania leków przeciwzakrzepowych także u chorych na nowotwory [70]. Ponadto trzeba określić optymalną drogę suplementacji żelaza (doustna vs dożylna) [22]. Należy także wyjaśnić wpływ zwiększonych wewnątrzustrojowych zasobów żelaza (czy to w wyniku przetaczania kkc, czy też wskutek podawania preparatów żelaza w trakcie stosowania EPO) na czas przeżycia chorych na nowotwory. W pracy Zacharskiego i wsp. wykazano, iż u pacjentów z zaawansowaną chorobą naczyń obwodowych obniżone stężenia żelaza w osoczu może korespondować ze zmniejszoną śmiertelnością [71]. Celowe okazać się może oznaczanie ekspresji EPO i EPO-R w guzie nowotworowym przed substytucją erytropoetyny. Ocena nasilenia ekspresji endogennej EPO i jej receptora może okazać się w przyszłości przydatna w diagnostyce chorób nowotworowych [48]. Wreszcie należy znaleźć odpowiedź na najważniejsze pytanie, czy EPO ma bezpośredni wpływ na progresję nowotworu złośliwego?

Patogeneza rozwoju zespołu zmęczenia u chorych na nowotwory (*cancer fatigue syndrom*) nie jest do końca wyjaśniona. Wiadomo, iż pomiędzy niedokrwistością a osłabieniem może istnieć związek przyczynowo-skutkowy, a niedokrwistość jest najlepiej poznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka powstania tego zespołu. Co ciekawe, nie stwierdza się go u każdego pacjenta, u którego pojawia się niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej [72-74]. Nasilenie odczuwania osłabienia u chorych na nowotwory koreluje także z lękiem, depresją, bólem czy dusznością [75-77]. Zapewne więc, działanie EPO u tych chorych nie ogranicza się tylko do zwiększania stężenia Hb [78].

Niedokrwistość u chorych na nowotwory należy z całą pewnością leczyć i to nie tylko ze względu na jej negatywny wpływ na jakość życia, czy brak leków zmniejszających wybiórczo uczucie osłabienia, ale także z uwagi na to, iż ma ona wpływ na funkcjonowanie ważnych dla życia narządów i układów. Niedokrwistość jest także niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym u chorych na nowotwory [79, 80]. Ostatnie publikacje wyników prób klinicznych oraz doniesienia na temat pozahematopoetycznych oddziaływań EPO skłaniają do zadania sobie wielu pytań na temat roli EPO u chorych na nowotwory. Obecnie z całą pewnością potrafimy skutecznie zwiększać stężenie Hb u chorych na nowotwory, stosując EPO, bądź przetoczenia kccz. Niestety, nie dysponujemy dowodami bezsprzecznie potwierdzającymi lub wykluczającymi wpływ tych metod leczenia niedokrwistości na długość życia chorych na nowotwory.

Nowotwory złośliwe to niezwykle heterogenna grupa chorób i ustalenie jednego standardu postępowania raczej nie jest możliwe. Wydaje się jednak, iż do chwili rozwiązania istniejących obecnie niejasności odnośnie działania EPO, należy z ostrożnością proponować pacjentom leczenie wspomagające tego typu. Być może wprowadzane obecnie do praktyki klinicznej nowe analogi erytropoetyny (np. darbepoetyna – czynnik o udowodnionym działaniu hematopoetycznym [81]) będą wykazywały odmienny, w odniesieniu do rozwoju guza nowotworowego, efekt u chorych na nowotwory.

Prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz
Zakład Onkologii AM
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
e-mail: mwojtuk@amb.edu.pl

Piśmiennictwo

- Stasi R, Abriani L, Beccaglia P i wsp. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98: 1786-01.
- Solignac M. Epidemiological data on anaemia during malignant affections. *Presse Med* 2003; 32: 1366-70.
- Tchekmedyan NS. Anemia in cancer patients: significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology* 2002; 16: 17-24.
- Glaspy J, Degos L, Dicato M, Demetri GD. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and non-platinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *The Oncologist* 2002; 7: 126-35.
- Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; 14: 511-9.
- Morere JF. Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 149-56.
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS i wsp. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888-95.
- Menas RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-47.
- Rodriguez-Cimadevilla JC, Beauchemin V, Villeneuve L et al. Coordinate secretion of interleukin-1 beta and granulocyte-macrophage colony – stimulating factor by the blast cells of acute myeloblastic leukemia: role of interleukin-1 as an endogenous inducer. *Blood* 1990; 76: 1481-9.
- Foa R, Massaia M, Cardona S i wsp. Production of tumor necrosis factor – alpha by B-cell chronic lymphocytic leukemia cells: a possible regulatory role of TNF in the progression of the disease. *Blood* 1990; 76: 393-400.
- Naumovski L, Utz PJ, Bergstrom SK i wsp. SUP-HD1: A new Hodgkin's disease-derived cell line with lymphoid features produces interferon-gamma. *Blood* 1989; 74: 2733-42.
- Surgenor DM, Wallace EL, Hao SHS i wsp. Collection and transfusion of blood in the United States 1982-1988. *N Engl J Med* 1990; 322: 1646-51.
- Bordin JO, Blajchman MA. Immunosuppressive effects of allogenic blood transfusions: implications for the patient with malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 205-18.
- Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg* 1992; 216: 633-8.
- Rios JA, Korones DN, Heal JM, Blumberg N. WBC-reduced blood transfusions and clinical outcome in children with acute lymphoid leukemia. *Transfusion* 2001; 41: 873-7.
- Miller CB, Jones DJ, Piantadosi S i wsp. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689-92.
- Olsson AM, Svensson JH, Sundstrom J i wsp. Erythropoietin treatment in metastatic breast cancer-effects on Hb, quality of life and need transfusion. *Acta Oncol* 2002; 41: 517-24.
- Cheer SM, Wagstaff AJ. Epoetin Beta: a review of its clinical use in the treatment of anaemia in patients with cancer. *Drugs* 2004; 64: 323-46.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR 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: 2865-74.
- Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D i wsp. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1218-34.
- Quirt I, Robeson C, Lau CY i wsp. Epoetin? therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4126-34.
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR i wsp. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301-7.
- Fallowfield L, Gagnon D, Zagari M i wsp. Multivariate regression analyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study confirm quality of benefit of epoetin alfa in patients receiving non-platinum chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 87: 1341-53.
- Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT i wsp. Treatment-induced anaemia and its potential clinical impact in patients receiving sequential high dose chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 1066-71.
- Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
- Rosenzweig MQ, Bender CM, Lucke JP i wsp. The decision to prematurely terminate a trial of R-HuEPO due to thrombotic events. *J Pain Symptom Manag* 2004; 27: 185-90.
- Henke M, Lascig 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: 1255-60.
- Wun T, Law L, Harvey D i wsp. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003; 98: 1514-20.
- Gomez JM, Carrera F. What should the optimal target hemoglobin be? *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 39-43.

30. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell* 1995; 83: 59-67.
31. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA i wsp. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 666-76.
32. Lacombe C, Mayeux P, Casaderial N. Overview of erythropoietin. *Nephrologie* 1991; 12: 221-6.
33. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4304-8.
34. Buemi M, Cavallaro E, Floccari F i wsp. The pleiotropic effects of erythropoietin in the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 228-36.
35. Fraser JK, Tan AS, Lin FK i wsp. Expression of specific high-affinity binding sites for erythropoietin on rat and mouse megakaryocytes. *Exp Hematol* 1989; 17: 10-16.
36. Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M i wsp. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res* 2002; 64: 326-33.
37. Westenfelder C, Biddle DL, Baranowski RL. Human, rat, and mouse kidney cells express functional erythropoietin receptors. *Kidney Int* 1999; 55: 808-20.
38. Feldman L, Wang Y, Rhim JS i wsp. Human prostate epithelial and prostate cancer cells express both erythropoietin and functional erythropoietin receptors [abstract]. *Proc Am Soc Hematol* 2002; 100: 171b.
39. Anagnostou A, Liu Z, Steiner M i wsp. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3974-8.
40. Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N i wsp. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5978-82.
41. Yasuda Y, Masuda S, Chikuma M i wsp. Estrogen-dependent production of erythropoietin in uterus and its implication in uterine angiogenesis. *J Biol Chem* 1998; 273: 25381-7.
42. Acs G, Zhang PJ, Rebbeck TR i wsp. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 969-81.
43. Arcasoy MO, Amin K, Karayal AF i wsp. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest* 2002; 82: 911-8.
44. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T i wsp. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1021-9.
45. Ribatti D, Marzullo A, Nico B i wsp. Erythropoietin as an angiogenic factor in gastric carcinoma. *Histopathology* 2003; 42: 246-50.
46. Selzer E, Wacheck V, Kodym R i wsp. Erythropoietin receptor expression in human melanoma cells. *Melanoma Res* 2000; 10: 421-6.
47. Arcasoy MO, Amin K, Chou SC i wsp. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: relationship to tumor hypoxia. *Clin Cancer Res* 2005; 1: 20-7.
48. Acs G, Acs P, Beckwith SM i wsp. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3561-5.
49. Acs G, Xu X, Chu C i wsp. Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma. *Cancer* 2004; 1: 2376-86.
50. Acs G, Zhang PJ, McGrath CM i wsp. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol* 2003; 162: 1789-806.
51. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors. *Oncologist* 2003; 8: 15-8.
52. Cheung JY, Miller BA. Molecular mechanisms of erythropoietin signaling. *Nephron* 2001; 87: 215-22.
53. Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 1999; 283: 990-3.
54. Livnah O, Stura EA, Middleton SA i wsp. Crystallographic evidence for preformed s dimers of erythropoietin receptor before ligand activation. *Science* 1999; 283: 987-90.
55. Silva M, Benito A, Sanz C i wsp. Erythropoietin can induce the expression of bcl-xL through Stat5 in erythropoietin-dependent progenitor cell lines. *J Biol Chem* 1999; 274: 22165-9.
56. Socolovsky M, Nam H, Fleming MD i wsp. Ineffective erythropoiesis in Stat5a(-/-)5b(-/-) mice due to decreased survival of early erythroblasts. *Blood* 2000; 98: 3261-73.
57. Motoyama N, Wang F, Roth KA i wsp. Massive cell death of immature hematopoietic cells and neurons in Bcl-x-deficient mice. *Science* 1995; 267: 1506-10.
58. He TC, Jiang N, Zhuang H i wsp. Erythropoietin-induced recruitment of Shc via a receptor phosphotyrosine-independent, Jak2-associated pathway. *J Biol Chem* 1995; 270: 11055-61.
59. Koury MJ, Sawyer ST, Brandt SJ. New insights into erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 93-100.
60. Damen JE, Cutler RL, Jiao H i wsp. Phosphorylation of tyrosine 503 in the erythropoietin receptor (EprR) is essential for binding the P85 subunit of phosphatidylinositol (PI) 3-kinase and for EprR-associated PI 3-kinase activity. *J Biol Chem* 1995; 270: 23402-8.
61. Ren HY, Komatsu N, Shimizu R i wsp. Erythropoietin induces tyrosine phosphorylation and activation of phospholipase C-gamma 1 in a human erythropoietin-dependent cell line. *J Biol Chem* 1994; 269: 19633-8.
62. Kinoshita T, Yokota T, Arai K, Miyajima A. Suppression of apoptotic death in hematopoietic cells by signaling through the IL-3/GM-CSF receptors. *EMBO J* 1995; 14: 266-75.
63. 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: 1797-05.
64. Kertesz N, Wu J, Chen TH i wsp. The role of erythropoietin in regulating angiogenesis. *Dev Biol* 2004; 1: 101-10.
65. Buemi M, Cavallaro E, Floccari F i wsp. Erythropoietin and the brain: from neurodevelopment to neuroprotection. *Clin Sci* 2002; 103: 275-82.
66. Crivellato E, Nico B, Vacca A i wsp. Recombinant human erythropoietin induces intussusceptive microvascular growth in vivo. *Leukemia* 2004; 18: 331-6.
67. Leyland-Jones B. Evidence for erythropoietin as a molecular targeting agent. *Semin Oncol* 2002; 29: 145-54.
68. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G i wsp. Erythropoietin for patients with malignant disease (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, p. 1.
69. Iop A, Manfredi AM, Bonura S. Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol* 2004; 15: 712-20.
70. Myśliwiec M. Zakrzepy w chorobach nerek. W: Łopaciuk S. (red): Zakrzepy i zatory. Wydanie II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
71. Zacharski LR, Chow BK, Howes PS i wsp. Implementation of iron reduction protocol in patients with peripheral vascular disease: VA Cooperative Study No. 410: The Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST). *Am Heart J* 2004; 148: 386-92.
72. Hennemann A. Epoetin verbessert Lebensqualität bei Fatigue. *Arzneimitteltherapie* 2004; 4: 126.
73. Cella D. The functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997; 34: 13-9.
74. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 23: 640-50.
75. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P i wsp. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 691-8.
76. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 561-7.
77. Stone P, Hardy J, Broadley K, Tookman AJ i wsp. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 1999; 79: 1479-86.
78. Caro JJ, Salas M, Ward A i wsp. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001; 91: 2214-21.
79. Feldmann H, Molls M, Vaupel P. Blood flow and oxygenation status of human tumors. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 1-6.
80. Weinmann M, Belka C, Plasswilm L. Tumor hypoxia: impact on biology, prognosis and treatment of solid malignant tumors. *Onkologie* 2004; 27: 83-90.
81. Bokemeyer C, Hartmann JT, Lipp H-P. Chemotherapie assoziierte Anämie. Behandlung mit Darbepoetin alfa. *Arzneimitteltherapie* 2004; 22: 103-9.

Otrzymano i przyjęto do druku: 15 marca 2005 r.