

Sprawozdanie z 9. Kursu *Anaemia, Neutropenia, Thrombocytopenia and Cancer* Wiedeń (Austria), 19–20 marca 2010 roku

Magdalena Łętowska, Elżbieta Wojciechowska-Lampka

Kurs finansowany z grantów edukacyjnych firm: Amgen Oncology, Ortho Biotech, Sandoz, Vifor Pharma

Dziewiąty Kurs *Anaemia, Neutropenia, Thrombocytopenia and Cancer* został zorganizowany przy współudziale Grupy Roboczej ds. Niedokrwistości *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) i odbył się w dniach 19–20 marca 2010 roku w Wiedniu.

Kurs składał się z 8 sesji tematycznych — w każdej z nich prezentowano dwa lub trzy wykłady. Sesje te dotyczyły następujących zagadnień:

1. niedokrwistość u chorych nowotworowych;
2. **neutropenia u chorych nowotworowych;**
3. zmęczenie i jakość życia;
4. leczenie niedokrwistości u chorych nowotworowych;
5. gospodarka żelazem u chorych nowotworowych;

6. **stosowanie erytropoetyny (EPO, erythropoietin) poza grupą chorych z guzami litymi;**
7. optymalizacja leczenia niedokrwistości białkami stymulującymi erytropoezę;
8. ocena ryzyka leczenia niedokrwistości białkami stymulującymi erytropoezę.

Na zakończenie Kursu (*Closing lectures*) zaprezentowano dwa wykłady: jeden dotyczył leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*) i możliwego znaczenia w onkologii, drugi zaś oceny korzyści wynikających z leczenia niedokrwistości białkami stymulującymi erytropoezę.

W niniejszym sprawozdaniu znajdziecie Państwo omówienie wykładów z **dwóch wybranych sesji (2 i 6)**.

Magdalena Łętowska
Redaktor Naczelny

Omówienia

Neutropenia u chorych nowotworowych

Magdalena Łętowska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

W ramach sesji zatytułowanej „Neutropenia u chorych nowotworowych” (2) zaprezentowano dwa wykłady. W pierwszym z nich pt. „Neutropenia: istotny problem podczas leczenia nowotworów” profesor Prozato przedstawił konsekwencje wynikające z wystąpienia neutropenii indukowanej chemioterapią. Z jednej strony mamy do czynienia z gorączką neutropeniczną, zagrażającymi życiu zakażeniami oraz przedłużającą się hospitalizacją, z drugiej zaś — opóźnieniami w podawaniu kursów chemioterapii i zmniejszaniem dawek leków. Efektem jest skrócenie przeżycia chorego. Profesor

Prozato zwrócił uwagę na wysoką śmiertelność chorych hospitalizowanych z gorączką neutropeniczną (9,5%) oraz korzyści wynikające z profilaktycznego podawania granulocytarnego czynnika wzrostu G-CSF (*granulocyte-specific colony-stimulating factor*), który w istotny sposób zmniejsza zarówno głębokość, jak i czas trwania neutropenii.

Przedstawił wyniki metaanalizy opublikowanej w *Journal of Clinical Oncology* w 2007 roku [1] oceniającej 17 randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano profilaktycznie G-CSF. Badaną grupę stanowiło 3493 chorych. Oceniano śmiertelność spowodowaną infekcją (n = 2917) i wczesną śmiertelność (n = 3123). Korzystniejsze wyniki uzyskiwano w grupach chorych, którym podawano profilaktycznie G-CSF.

Następnie przedstawił wyniki badania Minckwitza dotyczącego podawania profilaktycznego pegylowanego

filgrastimu. Okazało się, że w opisywanej grupie pacjentów, 75% nie otrzymywało profilaktycznie pegfilgrastimu, a jeżeli był on stosowany, to zwykle za krótko i zbyt późno. We wnioskach Prozato podkreślił, że profilaktycznie należy podawać G-CSF wówczas, gdy stosuje się leki mielosupresyjne i gdy występują czynniki ryzyka neutropenii. Jeżeli podejmuje się decyzję o takim leczeniu, prawidłowe postępowanie polega na:

- prowadzeniu profilaktyki pierwotnej;
- wczesnym rozpoczęciu podawania G-CSF (2. dzień kursu);
- odpowiednim czasie podawania G-CSF.

W drugim wykładzie pod tytułem „Wytyczne dotyczące stosowania G-CSF” profesor Aapro przedstawił aktualny stan prac nad zmianami w wytycznych EORTC, dotyczących stosowania G-CSF. Wytyczne *EORTC guidelines for the use of G-CSF to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) in adults with lymphomas and solid tumors* zostały przygotowane przez Grupę Roboczą ds. wytycznych stosowania G-CSF EORTC i opublikowane w 2006 roku w *European Journal of Cancer* [2]. Przygotowanie tych wytycznych wydawało się konieczne z uwagi na dużą śmiertelność (9,5%) pacjentów hospitalizowanych z gorączką neutropeniczną (FN, *febrile neutropenia*) po chemioterapii oraz możliwości zapobiegania neutropenii i FN. Prace nad aktualizacją wytycznych z 2006 roku Grupa podjęła w 2008 roku. Jej członkowie dokonali przeglądu następujących baz danych: Pre-Medline, Medline, Embase, Cochrane Database z lat 2006–2008 oraz streszczeń z kongresów, które odbyły się w tych samych latach. W przeglądzie piśmiennictwa zastosowano następujące kryteria wyłączenia publikacji dotyczących:

- stosowania G-CSF u pacjentów z przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych;
- stosowania G-CSF u pacjentów ze szpiczkiem plazmocytowym, MDS (*myelodysplastyczny zespół*) i zespołami mieloproliferacyjnymi;
- badań przedklinicznych.

Ponadto wyłączono publikacje cytowane w Wytycznych opublikowanych w 2006 roku.

W Rekomendacji 1. dodano stosowanie G-CSF u chorych poddanych długotrwałej korynkoterapii.

W Rekomendacji 2. dodano informację dotyczącą zwrócenia uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej w zależności od stosowanych schematów chemioterapii (stopień wiarygodności danych A/B w zależności od stosowanego schematu). Podkreślono także, że lista ta nie obejmuje wszystkich leków i schematów prowadzących do zwiększonego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej.

W Rekomendacji 3. zmieniono brzmienie poszczególnych trzech podpunktów, dodając po każdym z nich stopień wiarygodności danych A.

W Rekomendacji 4. całkowicie zmieniono brzmienie. Obecna propozycja przedstawia się następująco: „Ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej powinno być

oceniane indywidualnie dla każdego pacjenta i każdego cyklu. Oceniając to ryzyko, lekarz powinien wziąć pod uwagę czynniki ryzyka poszczególnego pacjenta (rekomendacja 1.), schematy chemioterapii, związane z ich stosowaniem powikłania (rekomendacja 2. i 3.) oraz cel leczenia (rekomendacja 3.). Profilaktyczne stosowanie G-CSF jest rekomendowane u pacjentów, u których całkowite ryzyko wystąpienia FN wynosi co najmniej 20%. Stopień wiarygodności danych: A.”

W Rekomendacji 5. kryteria podawania G-CSF zostały zaostrzone. Lek ten należy stosować u chorych z guzami litymi i gorączką neutropeniczną tylko w wyjątkowych sytuacjach klinicznych (u chorych, u których obserwuje się brak odpowiedzi na antybiotykoterapię i zagrażające życiu powikłania, tj. sepię czy wstrząs septyczny). Zmienił się także stopień wiarygodności danych z A na B.

W Rekomendacji 6. usunięto akapit dotyczący konieczności prowadzenia badań nad pegfilgrastimem i dodano akapit o stosowaniu w Europie leków biopodobnych do filgrastimu.

Przed opublikowaniem w *European Journal of Cancer* nowe Wytyczne, już po korekcie autorów, zostały przesłane do zatwierdzenia do Zarządu EORTC.

e-mail: letowska@ihit.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. i wsp.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42 (15): 2433–2453. Epub 2006.
2. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (21): 3158–3167.

Stosowanie erytropoetyny poza grupą chorych z guzami litymi

Elżbieta Wojciechowska-Lampka

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

W ramach sesji „Stosowanie EPO poza grupą chorych z guzami litymi” (6), prowadzonej przez Bokemeyera, przedstawiono 3 problemy terapeutyczne dotyczące niedokrwistości występującej w nowotworach litych i hematologicznych.

Profesor Ludwig z Wiednia, od wielu lat zajmujący się problemem niedokrwistości w szpiczaku mnogim,

przypominał patogenezę tego nowotworu. Na występowanie niedokrwistości w tej jednostce chorobowej wpływa wiele różnych przyczyn, takich jak: nieprawidłowe stężenia erytropoetyn, wzrost stężeń cytokin, na przykład: IL-1 (*interleukin 1*), TNF (*tumor necrosis factor*), IFN- γ (*interferone gamma*), niewydolność nerek, infekcje, zastosowanie chemio- czy radioterapii, hiperwoleミア, zajęcie szpiku kostnego i wiele innych.

Ludwig przypomniał, że według *European Cancer Anemia Survey (ECAS) — Myeloma Subset*, u 75% chorych na szpiczaka mnogiego rozpoczynających leczenie cytostatykami stwierdza się niedokrwistość (60% u chorych > 60. rż., zaś 90% > 60. rż.). W prowadzonym przez profesora badaniu ECAS 2004 wykazano również, że stężenia hemoglobiny (Hb, *haemoglobin*) poniżej 12 g/dl utrzymywały się u 85,3% pacjentów w ciągu 6 miesięcy obserwacji (aż u 90,3% chorych > 70. rż., a u 60% chorych w grupie wiekowej 18–49 lat).

W badaniach prowadzonych przez Kyle'a [1], San Miguela [2], Ludwiga [3] oraz *Medical Research Council* z udziałem grup liczących 120–869 pacjentów potwierdzono występowanie niedokrwistości poniżej 10, 12 g/dl w przedziale 49–72%.

W prospektywnych badaniach z zastosowaniem erytropoetyn alfa [4], beta [Österberg 2002, Gazzda 2003] oraz darbepoetyny [5] u włączonych do leczenia pacjentów na chłoniaki nieziarnicze, przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) oraz szpiczaka mnogiego [6] jednoznacznie wykazano wzrost stężeń hemoglobiny o 2 g/dl w przebiegu leczenia, przy znacznym ograniczeniu konieczności przetaczania koncentratów krwinek czerwonych ($p < 0,001$) oraz wzroście jakości życia (QOL, *Quality of Life*, $p < 0,05$).

Dokładnie omówiono badanie Österberg i wsp. [7] i Richardsona i wsp. [8] — poster na kongresie *American Society of Hematology* w 2008 roku oraz badania prowadzone w wielu ośrodkach europejskich, koordynowane przez profesora Ludwiga. Ich wyniki jednoznacznie wykazały, że u chorych na szpiczaka mnogiego leczonych systemowo, na przykład według schematów VMP/MP (*bortezomib plus melphalan/melphalan plus prednison*), 2-letnie przeżycie całkowite było wyższe u tych, którzy dodatkowo otrzymywali czynniki stymulujące erytropozę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*).

Wnioski końcowe wynikające z wykładu profesora Ludwiga były następujące:

- patogeneza niedokrwistości w przebiegu szpiczaka mnogiego jest złożona;

- odsetek niedokrwistości zarówno w momencie rozpoznania, jak i w trakcie leczenia oraz w przebiegu obserwacji po leczeniu jest wysoki;
- stężenie Hb po zastosowaniu ESA jest zdecydowanie wyższe u tych chorych w stosunku do parametrów wyjściowych (u 72,2% chorych po zastosowaniu ESA obserwowano wzrost stężenia Hb > 1 g/dl, a u 50,7% o 2 g/dl);
- po zastosowaniu ESA liczba koniecznych przetoczeń spadła z 20,3% do 7,5%;
- po zastosowaniu erytropoetyn zwiększył się stan sprawności (PS, *physical state*);
- wzrosła częstość stosowania suplementacji żelaza (13,7%).

Reinhard Stauder z Austrii (*Department of Internal Medicine Medical University Innsbruck*) poruszył zagadnienie zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i szeroko omówił jego klasyfikację według *World Health Organization* z 2008 roku.

Zespół mielodysplastyczny należy do jednych z najczęstszych schorzeń hematologicznych. Dotyczy w większości osób starszych (mediana wieku w momencie rozpoznania > 70. rż.).

W leczeniu MDS medycyna odnosi obecnie coraz większe sukcesy przy zastosowaniu chemio- i/lub radioterapii.

e-mail: elampka@coi.waw.com

Piśmiennictwo

1. Kyle R.A. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *British Journal of Haematology* 2000; 111: 1035–1044.
2. San Miguel J.F. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005; 18: 569–583.
3. Ludwig H. Anaemia of haematologic malignancies: what are the treatment options? *Seminars in Oncology*. 2002; 29 (supl. 8): 45–54.
4. Dammacco F. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 172–179.
5. Hedenus M. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 79–86.
6. Ludwig H., Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2007; 20: 817–835.
7. Österberg A., Brandberg Y., Molostova V. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, Epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2486–2494.
8. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. i wsp. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557–3560.