

Kontrowersje wokół stosowania czynników stymulujących erythropoezę w hematologii i onkologii — Warszawa, 5 lipca 2007 r.

Controversy over erythropoiesis stimulating agents in hematology and oncology, 5 June 2007, Warsaw

„Kontrowersje wokół stosowania czynników stymulujących erythropoezę w hematologii i onkologii” — był to temat spotkania onkologów i hematologów, które odbyło się 5 lipca 2007 roku w Warszawie.

Obradom przewodniczyli: prof. dr hab. Jerzy Hołowiecki Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiej Akademii Medycznej, Przewodniczący Polskiej Szkoły Hematologii oraz dr med. Janusz Meder — Kierownik Kliniki Leczenia Chłoniaków Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Prezes Polskiej Unii Onkologii.

Prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz wygłosił referat pt. „Częstość występowania niedokrwistości w Polsce”. Niedokrwistość to stan kliniczny, w którym całkowita liczba krwinek czerwonych i stężenie hemoglobiny we krwi ulegają obniżeniu poniżej wartości optymalnych dla zapewnienia właściwego utlenowania tkanek. U chorych na nowotwory niedokrwistość jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym, stanowi ważną składową zespołu zmęczenia i znacząco oddziałuje na jakość życia, czyli zarówno na stan ogólny, emocjonalny, codzienną aktywność, jak i funkcjonowanie w społeczeństwie [1, 2]. Leczenie choroby nowotworowej w 62% przypadków przyczynia się do powstania niedokrwistości [3]. Opublikowane w 2004 roku wyniki badania *European Cancer Anaemia Survey* (ECAS) przeprowadzonego w 2001 roku, obejmującego 15 367 chorych z 24 krajów Europy [4], wskazują, że niedokrwistość korygowano u 38,8% chorych na nowotwory, rozpoczynając leczenie przy średnim stężeniu Hb 9,7 g/dl, najczęściej podając białka stymulujące erythropoezę (ESP, *erythropoiesis stimulating protein*) (17,4%) i przetaczając koncentrat krwinek czerwonych (14,9%).

Prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz (Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Białymstoku) przedstawił wyniki polskiego badania obserwacyjnego o charakterze nieinterwencyjnym, którym objęto 999 chorych z 13 ośrodków onkologicznych. Celem badania było sprawdzenie częstości występowania i nasilenia niedokrwistości u chorych na nowotwory oraz wykorzystania możliwości leczenia. Kompletne informacje uzyskano od 968 chorych na nowotwory (nowotwory piersi — 208, no-

wotwory jelita grubego — 165, chłoniaki złośliwe — 153, nowotwory płuca — 142, nowotwory ginekologiczne 113, inne nowotwory o różnej lokalizacji — 83, nowotwory jądra — 54, nowotwory głowy i szyi — 50). O ile przy pierwszej wizycie u onkologa średnie stężenie Hb wynosiło 12,61 g/dl, to przy szóstej miało wartość 11,57 g/dl. Jednak u wielu chorych na nowotwory (głównie ginekologiczne i płuc) przez cały czas obserwacji stężenie Hb było stale < 12 g/dl. Niedokrwistość była obecna już przy podejmowaniu leczenia onkologicznego średnio u 30% chorych, najczęściej z nowotworami ginekologicznymi (48%). U pacjentów otrzymujących chemioterapię niedokrwistość stwierdzono średnio u 54% (głównie u chorych na nowotwory ginekologiczne — 85% i nowotwory płuca — 74%). W badaniu wykazano, że spośród chorych na nowotwory, u których stwierdzono niedokrwistość, leczenie otrzymywało tylko 19% pacjentów, bowiem podejmowano je, gdy średnie stężenie Hb wynosiło 9,1 g/dl, stosowano głównie koncentrat krwinek czerwonych (14%), a rzadko żelazo — 3% i ESP — 2%. Autorzy nie mieli wglądu do niektórych danych laboratoryjnych (np. średnia objętość krwinki czerwonej, liczba retikulocytów, stężenie ferrytyny w surowicy), ani do sposobu stosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Jednak wyniki badania jednoznacznie wskazują, że niedokrwistość jest wciąż niedocenionym, choć poważnym powikłaniem choroby nowotworowej i należy poprawić jej rozpoznawanie i leczenie.

Prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak (Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu) poświęciła swe wystąpienie klinicznemu znaczeniu receptora dla erytropoetyny (EPO-R). Przypomniała, że erytropoetyna (EPO, *erythropoietin*) jest hormonem, glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 34 kDa. Gen dla EPO znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7 (7q21). W odpowiedzi na niedotlenienie tkankowe produkcja EPO w życiu płodowym odbywa się w wątrobie i śledzionie, a u dorosłych w nerkach w okołocerkowych komórkach typu I (90%) oraz w wątrobie i makrofagach (10%). Receptor dla erytropoetyny (EPO-R) należy do rodziny receptorów hemopoetyn, a kodujący

go gen jest umiejscowiony na chromosomie 19p. Receptor dla erytropoetyny występuje w układzie krwiotwórczym (w komórkach ukierunkowanych erytropoezy, czyli w dojrzalszych BFU-E, CFU-E oraz proerytroblastach i erytroblastach zasadochłonnych oraz w megakariocytach), a poza układem krwiotwórczym jest obecny, w znacznie mniejszym stężeniu, między innymi w: nadnerczach, wątrobie, nerkach, przełyku, śledzionie, żołądku, sercu, gruczole piersiowej. Prof. Podolak-Dawidziak zwróciła uwagę na możliwość koekspresji EPO-R z *common* β R (β cR), czyli CD131 — podjednostką przekazującą sygnały, którą posiadają receptory dla czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), interleukina 3 i 5 (IL-3 i IL-5). W prawidłowej erytropoezie β cR nie odgrywa roli, ale może się uaktywnić w niedotlenieniu, po urazie, w stanach zapalnych oraz w chorobie nowotworowej [5]. Profesor wymieniła czynniki hamujące erytropoezę, jak Fas-FasL oraz TRAIL-R/TRAIL, czynnik martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrosis factor* α), interferon γ (IFN γ , *interferon* γ), transformujący czynnik wzrostu β 1 (TGF- β 1, *transforming growth factor* β 1), rodzina Bcl-2, kaspaza 1 i 3. Zaniepokojenie badaczy wzbudziła informacja o zwiększonej ekspresji białka EPO-R na komórkach raka piersi wykazana za pomocą przeciwciał Mab C20 [6, 7]. Zwiększonej ekspresji EPO-R nie potwierdziły szczegółowe badania genu i transkryptów EPO-R (*EPO-R cDNA microarray*) w próbkach z ponad 300 tkanek i powyżej 46 linii komórkowych pochodzących z mózgu, piersi, okrężnicy, pęcherza, nerek, płuca, jajnika, prostaty, trzustki oraz chłoniaka i białaczki ani badania jakościowe EPO-R RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) z ponad 40 prawidłowych tkanek i z guzów oraz 20 linii komórkowych, między innymi z guzów płuca, okrężnicy, nerki, żołądka, jelita krętego i przytarczyc. Dostępne przeciwciała przeciw EPO-R mają ograniczoną swoistość i wykrywają różne białka dające różny obraz w badaniu z wykorzystaniem metody *Western blots*, nie zapewniają precyzyjnego określenia ekspresji EPO-R, bowiem zdarzają się dodatnie sygnały z mysich i ludzkich linii komórkowych, które nie wykazywały ekspresji EPO-R [8–11].

Dr hab. med. Jan Walewski (Klinika Leczenia Chłoniaków Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie) omówił „Zalecenia EORTC 2007 do stosowania białek stymulujących erytropoezę (ESP) u chorych na nowotwory z niedokrwistością — aktualizacja 2006”. Opracowanie powstało na podstawie oceny wyników 43 badań opublikowanych w całości oraz 78 streszczeń prezentowanych na onkologicznych i hematologicznych zjazdach i konferencjach [12]. Główne cele leczenia ESP to poprawa jakości życia i zapobieganie przetoczeniom koncentratu krwinek czerwonych. Przed zastosowaniem ESP należy wyeliminować

ewentualne inne przyczyny niedokrwistości, np. niedobory żelaza, odżywienia, krwawienie, hemoliza. Leczenie ESP należy rozpocząć, gdy występują objawy niedokrwistości, a Hb wynosi 9–11 g/dl, głównie u pacjentów otrzymujących chemioterapię lub radioterapię. Jeśli stężenie Hb jest mniejsze niż 9 g/dl, zaleca się ocenę wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oprócz zastosowania ESP. Leczenie ESP powinno się kontynuować do uzyskania docelowego stężenia Hb, które wynosi 12–13 g/dl i poprawy w zakresie objawów niedokrwistości. U chorych, u których masa ciała utrzymuje się w rozsądnym zakresie, należy stosować stałe dawki ESP. Nie zaleca się stosowania większych dawek początkowych niż zarejestrowane oraz eskalacji dawek ESP w przypadkach braku odpowiedzi po 4–8 tygodniach leczenia. Nie należy profilaktycznie podawać ESP w celu zapobiegania niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię i/lub radioterapię, u których stężenie Hb jest prawidłowe na początku leczenia. Istnieją dowody na poprawę odpowiedzi na ESP po włączeniu dożylniej suplementacji żelaza. Obawa przed wystąpieniem niedokrwistości czystoczerwonokrwinkowej (PRCA, *pure red cell anemia*) nie powinna być powodem zaniechania stosowania ESP u chorych na nowotwory. Potwierdzono, że ESP w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej nowotworom zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych o około 1,6. Dr med. Krzysztof Krzemieniecki (Klinika Chemioterapii Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie) dokonał przeglądu badań dotyczących stosowania ESP w onkologii i hematologii. Przypomniał, że niedokrwistość prowadzi do niedotlenienia guza nowotworowego i pogarsza rokowanie, bowiem przyspiesza progresję choroby i zwiększa częstość powstawania przerzutów (niestabilność genetyczna, brak apoptozy, wpływ na angiogenezę) oraz przyczynia się oporności do chemio- i radioterapii. Wyrównanie niedokrwistości towarzyszącej nowotworom koryguje niedokrwistość i poprawia jakość życia. Na świecie coraz powszechniej stosuje się ESP zgodnie z ustalonymi przez producentów wskazaniami, a czasem poza nimi, co zwiększa ryzyko występowania objawów niepożądanych o potencjalnym niekorzystnym wpływie na wskaźniki chorych.

Dr Krzemieniecki wskazał, że podawanie epoetyny α nie oddziaływało niekorzystnie na czas przeżycia, gdy stosowano ją u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddanych jednoczesnej chemioradioterapii [13] lub chemioterapii z powodu różnych nowotworów litych [2]. Natomiast ESP nie należy podawać w celu próby poprawy czasu przeżycia u chorych na nowotwory, u których niedokrwistość nie występuje, poddawanych radioterapii [14, 15]. Podkreślił, że w tych badaniach docelowe stężenie Hb zamiast zalecanego 12–13 g/dl wynosiło 14–15,5 g/dl. Próby stosowania ESP w celu zapobiega-

nia powstaniu niedokrwistości u chorych poddawanych chemioterapii nie przynoszą korzyści w zakresie czasu przeżycia [16–18]. Podobnie ESP nie należy podawać u chorych z niedokrwistością w przebiegu guzów litych poza okresami stosowania chemioterapii, na co wskazują wyniki badań opublikowanych w 2007 roku [19, 20]; warto przypomnieć, że takiego wskazania nie przewidują zalecenia producentów. W podsumowaniu dr Krzemieniecki stwierdził, że wyniki analiz zbiorczych [18, 21] oraz dwóch metaanaliz kontrolowanych badań klinicznych [22, 23] nie wykazały wpływu ESP na całkowite przeżycie i przeżycie do progresji u chorych na nowotwory, gdy stosowano je zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Na podstawie metaanalizy obejmującej 57 badań (łącznie 9353 chorych) potwierdzono, że przy podawaniu ESP wraz ze zwiększeniem stężenia Hb do wartości 13 g/dl i większej wzrasta ryzyko wystąpienia objawów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [22].

Prof. dr hab. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek (Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie) wygłosiła referat pt. „Jak wybrać pacjentów do leczenia ESP?”. Przypomniała, że w niedokrwistości chorób przewlekłych, która najczęściej występuje u chorych na nowotwory, stwierdza się zaburzenie reutilizacji żelaza, niewydolność erytropoezy (proapoptotyczne oddziaływanie $IFN\gamma$, $IFN\alpha$, $TNF\alpha$ i $IL-1$ na BFU-E i CFU-E oraz działanie antyproliferacyjne ferrytyny), niedobór i zmniejszenie aktywności biologicznej endogennej erytropoetyny (produkcja EPO jest nieadekwatna do stopnia niedokrwistości, czynniki toksyczne indukowane przez $IL-1$ i $TNF\alpha$ upośledzają wytwarzanie EPO, zaburzone jest przez $IFN\gamma$ i $TNF\alpha$ przekazywanie sygnału związania się EPO z jej receptorem na CFU-E) i skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych (bezpośrednie działanie $TNF\alpha$ i pośrednie poprzez nasilenie erytrofagocytozy przez makrofagi). Prof. Dwilewicz-Trojaczek wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia niedokrwistości wymieniła: wiek powyżej 60 rż., płeć żeńską, postępującą lub oporną na leczenie chorobę oraz typ nowotworu (rak płuca, narządu rodowego oraz szpiczak mnogi) oraz leczenie związkami platyny i stosowanie chemioradioterapii. Wskazała, że wiele objawów faktycznie zależnych od niedokrwistości przypisuje się chorobie nowotworowej lub innym towarzyszącym zmianom narządowym lub emocjonalnym. Wśród przyczyn braku odpowiedzi na ESP prof. Dwilewicz-Trojaczek wymieniła: czynnościowy lub jawny niedobór żelaza, współistnienie zapalenia, zabiegi operacyjne, krwawienia, masywne nacieczenie szpiku kostnego, nieprawidłowości komórek macierzystych szpiku. Omówiła szczegółowo argumenty przemawiające za i przeciw stosowaniu żelaza u chorych na nowotwory. Stosowanie preparatów żelaza uzasadnia: poprawa odpowiedzi na ESP

u chorych z czynnościowym lub jawnym niedoborem żelaza i hamowanie wytwarzania $TNF\alpha$ (zaleca się podanie dożylnie, ale nie powinno się stosować żelaza, gdy stężenie ferrytyny wynosi powyżej 100 $\mu\text{g/ml}$). Przeciw wykorzystywaniu preparatów żelaza przemawia natomiast fakt, że żelazo może być wykorzystane przez proliferujące komórki (nowotworowe) oraz mikroorganizmy, hamuje aktywność $IFN\gamma$ (oddziałującego na odpowiedź układu odpornościowego), promuje tworzenie wolnych rodników [24]. Prof. Dwilewicz-Trojaczek zwróciła uwagę na przedstawione w czerwcu 2007 roku podczas XII Kongresu *European Hematology Association* wstępne wyniki badania obejmującego 985 chorych na różne nowotwory, u których nie stosowano chemioterapii — podawanie ESP nie zmniejszało zapotrzebowania na koncentrat krwinek czerwonych i w tej grupie zanotowano więcej zgonów [25]. W podsumowaniu stwierdziła, że u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię podawanie ESP należy rozpoczynać, gdy stężenie Hb jest mniejsze niż 10 g/dl, a jeśli nie ma korzystnej odpowiedzi, należy ustalić ewentualny wpływ niedoboru żelaza (konieczność uzupełnienia) lub współistnienia zapalenia (konieczność leczenia).

Wszystkie referaty wywołały żywą i ciekawą dyskusję. Przewodniczący, podsumowując spotkanie, uznali je za kształcące i potrzebne.

Piśmiennictwo

- 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.
- Littlewood T., Bajetta E., Nortier J.W., Vercaemmen E., Rapaport B. 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.
- Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1616–1634.
- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. i wsp. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2293–2306.
- Brines M., Grasso G., Fiordaliso F. i wsp. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common β -subunit heteroreceptor. *PNAS* 2004; 101: 14907–14912.
- 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., Acs P., Verma A. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 969–981.
- Elliot S., Busse L., Bass M.B. i wsp. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006; 107: 1892–1895.
- Elliot S., Busse L., Bass M.B. i wsp. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006; 108: 1107–1109.
- Brown W.M., Maxwell P., Graham A.N.J. i wsp. Erythropoietin receptor expression in non-small cell lung carcinoma: a question of antibody specificity. *Stem Cells* 2007; 257: 718–722.
- Österborg A., Apro M., Cornes P. i wsp. Review. Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: Impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 510–519.

12. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. i wsp. European Organisation 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.
13. Glaser C.M., Millesi W., Kornek G.V. i wsp. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of pre-operative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 705–715.
14. Henke M., Lasztig R., Ruebe 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.
15. Goldberg P. Study finds more deaths on Aranesp arm in cancer anemia study, no benefit seen. *The Cancer Letter* 2007; 33: 1.
16. 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; (supl. 3): 128. Abstract 447PD.
17. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M., Pienkowski T., Tjulandin S. 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.
18. Aapro M., Barnades A., Leonard L.C., Marangolo M., Untch M. Effects of epoetin beta treatment in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy. Results of the BRAVE trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 100: Abstract 6095.
19. Glaspy J., Smith R., Aapro M. i wsp. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of darbepoetin alfa (DA) for the treatment of anemia in cancer patients not receiving chemotherapy or radiotherapy. *American Association Cancer Research* 2007; Abstract LB-3.
20. 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.
21. Hedenus M., Vansteenkiste J., Kotasek D., Austin M., Amado R.G. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double blinded, placebo-controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6941–6948.
22. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 708–714.
23. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006; 3: CD003407. DOI:10.1002/14651858.CD003407.pub i wsp Cochrane Collaboration.
24. Weiss G. Pathophysiology, diagnosis and treatment of the anemia of chronic disease. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2007; 1: 9–17.
25. Glaspy J.A., Smith R.E., Aapro M., Ludwig H. i wsp. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in cancer patients not receiving chemotherapy or radiotherapy. *Haematologica* 2007; 92 (supl. 1): 136. Abstract 0377.

Maria Podolak-Dawidziak

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Akademii Medycznej
ul. L. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: (071) 784 25 76, faks: (071) 784 01 12
e-mail: 1111@hemat.am.wroc.pl