

Niedokrwistość jest jednym z najczęściej występujących objawów towarzyszących chorobie nowotworowej. U około 20-60 proc. chorych stanowi ona istotny klinicznie problem. W pracy przedstawiono przyczyny i mechanizmy powstawania niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe. Scharakteryzowano właściwości i mechanizmy działania erytropoetyny oraz przedstawiono wyniki randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem erytropoetyny u chorych na nowotwory złośliwe leczonych napromienianiem i skojarzoną metodą radiochemioterapii.

Słowa kluczowe: erytropoetyna, niedokrwistość, hemoglobina, nowotwory złośliwe, napromienianie, chemioterapia

Anaemia is common in the course of malignancy. In approximately 20-60 % of patients anaemia is a significant clinical complication. The paper presents etiology and pathogenesis of anaemia in patients with neoplastic diseases. The characteristics and effects of erythropoietin are reviewed. The results of randomised clinical trials on the use of erythropoietin in cancer patients treated with radiotherapy and radiochemotherapy are presented.

Key words: erythropoietin, anaemia, hemoglobine, malignant disease, radiation therapy, chemotherapy

Zastosowanie erytropoetyny u chorych na nowotwory złośliwe leczonych napromienianiem

The use of erythropoietin in cancer patients receiving radiation therapy

Dariusz M. Kowalski, Piotr Jaśkiewicz, Maciej Krzakowski, Katarzyna Zajda

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie

WSTĘP

Jednym z objawów towarzyszących chorobie nowotworowej jest niedokrwistość. Może być ona pierwszym, często lekceważonym przez lekarzy pierwszego kontaktu objawem we wczesnym stadium rozwoju lub może się pojawiać dopiero w wyższych stadiach zaawansowania. Ocenia się, że u ok. 20-60 proc. chorych niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej stanowi istotny klinicznie problem. Istnieje zdecydowana korelacja pomiędzy stopniem nasilenia niedokrwistości a stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu. Niedokrwistość określana jako poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl jest stwierdzana u około 25 proc. chorych na nowotwory w I stopniu zaawansowania, u 33 proc. chorych w II stopniu i u 45 proc. chorych w III stopniu zaawansowania [1]. Odrębnym zagadnieniem jest niedokrwistość rozwijająca się w następstwie stosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Istnienie i stopień nasilenia niedokrwistości determinuje również taktykę i intensywność leczenia. Wpływa ona również na pogorszenie jakości życia chorych. Niedokrwistość w przebiegu nowotworów złośliwych ma charakter niedokrwistości normocytarnej, normochromicznej ze zmniejszonym poziomem retikulocytów. Poziom ferrytyny i zapasów żelaza może być prawidłowy lub podwyższony z jednoczesnym zmniejszeniem zdolności wiązania żelaza [2].

Etiologia niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe jest wieloczynnikowa, a obniżenie poziomu erytropoetyny stanowi jeden z jej zasadniczych elementów. W badaniach *in vitro* udowodniono działanie supresyjne w stosunku do erytropoetyny niektórych cytokin uwalnianych przez makrofagi, monocyty i inne komórki układu immunologicznego aktywowane przez samą obecność nowotworu. Należą do nich:

- ▶ interleukina 1 (IL 1),
- ▶ interleukina 6 (IL 2),
- ▶ czynnik martwicy guza alfa (TNF α),
- ▶ interferon gamma (IF γ) [3, 4, 5].

Wymienione powyżej cytokiny mogą również bezpośrednio hamować proces erythropoezy zachodzący w szpiku kostnym [6]. Leczenie chemiczne, napromienianie czy połączenie tych metod przyczynia się również wydatnie do wystąpienia lub pogłębienia istniejącej niedokrwistości. Dzieje się to w wyniku cytotoksycznego działania chemioterapeutyków na formy prekursorowe erytrocytów, bądź w wyniku uszkodzenia linii erythropoezy poprzez promieniowanie jonizujące. Nasilenie objawów niedokrwistości w trakcie leczenia często zmusza lekarza do przerwania lub zaprzestania leczenia, a tym samym zmniejsza szanse wyleczenia chorego. Różnego stopnia niedokrwistość powoduje zmniejszenie aktywności życiowej chorych, a w konsekwencji pogarsza ich jakość życia. W przebiegu nowotworów złośliwych mamy również do czynienia z takimi sytuacjami klinicznymi jak krwawienia, naciekanie szpiku, hemoliza czy zaburzenia wchłaniania żelaza, co w konsekwencji prowadzi do powstania niedokrwistości [7].

Przyczyny powstawania niedokrwistości w przebiegu chorób nowotworowych ilustruje tabela 1. Leczeniem z wyboru niedokrwistości chorych na nowotwory jest stosowanie przetoczeń masy erytrocytarnej (koncentratu krwinek czerwonych), co jest uciążliwe dla chorego, kosztowne i związane z ryzykiem infekcji wirusowych i wystąpieniem powikłań immunosupresyjnych. Tego typu leczenie tylko nieznacznie i na krótki okres koryguje istniejącą niedokrwistość [1]. Wraz z rozwojem biologii molekularnej udało się zidentyfikować czynnik wzrostowy dla erytrocytów.

Obecnie w użyciu znajduje się ludzka rekombinowana erytropoetyna (rHu EPO), która wydaje się być najskuteczniejszym czynnikiem podnoszącym poziom hemoglobiny. Erytropoetyna (EPO) jest hormonem białkowym o masie cząsteczkowej 34 kD i zbudowana jest ze 165 aminokwasów z przyłączonymi do nich licznymi łańcuchami polisacharydowymi z resztami kwasu sialowego [8]. EPO u dorosłego człowieka wytwarzana jest w komórkach okołocerkowych typu I zlokalizowanych w tkan-

Tab. 1. Przyczyny niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe wg Ch. Manegold

Utrata krwi	ostre lub przewlekłe krwawienia
Hemoliza	autimmunologiczna, np. w przebiegu CLL
Naciekanie szpiku kostnego	zastąpienie komórek szpiku komórkami guza nowotworowego
Niedobory witaminy B ₁₂ i kwasu foliowego	niedożywienie, brak apetytu, wyniszczenie nowotworowe
Skrócenie czasu przeżycia erytrocytów	wzrost fagocytozy makrofagów stymulowanej przez cytokiny
Zaburzenia zużycia żelaza	zmniejszenie zdolności wiązania żelaza przez ferrytynę
Zwolnienie proliferacji i dojrzewania prekursorów erytrocytów	zmniejszenie wrażliwości komórek prekursorowych na erytropoetynę
Upośledzenie syntezy erytropoetyny	niedostateczna ilość endogennej erytropoetyny w stosunku do poziomu hemoglobiny
Leczenie chemiczne	głównie przy leczeniu związkami platyny lub wysokimi dawkami innych cytostatyków
Radioterapia	uszkodzenie wszystkich komórek o wysokim współczynniku wzrostu włączając komórki linii erytropoezy

ce śródmiąższowej wewnętrznej kory nerki. W fazie życia płodowego hormon ten wytwarzany jest w wątrobie przez hepatocyty i komórki Ito. Również u dorosłego człowieka przy odpowiednio głębokim poziomie hipoksji EPO może być syntetyzowana w wątrobie. Bodźcem stymulującym komórki do syntezy EPO jest hipoksja tkankowa, niezależnie od jej przyczyny. W jej następstwie pojawia się białko HIF 1 (*hypoxycally inducible factor*), które jest czynnikiem transkrypcyjnym wiążącym się z promotorem genu dla EPO. Wzrost stężenia EPO dokonuje się poprzez wzrost produkcji hormonu w nowych komórkach okołocerkowych, a nie poprzez zwiększenie syntezy EPO przez komórki już aktywne. W mechanizmie kontroli wydzielania EPO brak jest ujemnego sprzężenia zwrotnego – znaczy to, że stężenie EPO w krążeniu nie ma wpływu na produkcję EPO w nerkach [9]. Oddziaływanie EPO na komórki dojrzewające linii erytroblastycznej, takie jak BFU – E, CFU – E. Największą ekspresję dla receptora dla EPO stwierdza się na komórkach CFU – E. W kolejnych stadiach rozwoju erytrocytu jest coraz mniejsza, a od stadium erytroblastu zasadocłonnego nie stwierdza się wrażliwości na EPO. Stwierdzono, że pobudzenie receptorów dla EPO zlokalizowanych w błonie komórkowej BFU – E powoduje ich proliferację, a pobudzenie receptorów na komórkach CFU – E indukuje ich dojrzewanie. Wśród innych linii szpikowych ekspresję EPO – R stwierdzono jedynie na megakariocytach [9].

Izolowanie cząsteczki EPO w latach 70. przez Miyake, a następnie ustalenie sekwencji aminokwasowej umożliwiło sklonowanie genu dla EPO człowieka i uzyskanie czystego hormonu. Obecnie zastosowanie znajdu-

ją dwa preparaty EPO, które nie różnią się między sobą własnościami biologicznymi:

- ▶ Epoetyna alfa (Eprex, Epogen, Procrit),
- ▶ Epoetyna beta (Marogen, Recormon).

Obecnie EPO jest lekiem z wyboru w leczeniu niedokrwistości w przebiegu niewydolności nerek. Stosowana jest również w leczeniu niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej. Pozwala na uzyskanie wzrostu aktywności fizycznej, poprawę tolerancji wysiłku, poprawę sprawności intelektualnej, jak również poprawę apetytu. Tak więc, poprawia się jakość życia chorych, tak istotna dla samego chorego, jak i lekarza prowadzącego leczenie. Rekombinowana ludzka EPO może być podawana dożylnie, podskórną i do otrzewnowo. Preferowaną drogą podawania jest droga przezskórna powodująca mniejszą częstość występowania objawów niepożądanych, jak również dłuższy okres utrzymywania się stężenia terapeutycznego EPO.

NIEDOKRWISTOŚĆ I NAPROMIENIANIE

Skuteczność leczenia napromienianiem zależy między innymi od stopnia utlenowania tkankowego w trakcie leczenia. Tak więc może istnieć związek pomiędzy skutecznością stosowanego leczenia promieniami a niedokrwistością i stopniem jej nasilenia. Stopień utlenowania tkankowego jest z punktu widzenia radiobiologii jednym z kluczowych mechanizmów wpływających na skuteczność napromieniania. Ocenia się, że około 30 proc. masy guza jest w fazie hipoksji, a tym samym jest niewrażliwa lub słabo wrażliwa na promieniowanie [10]. Już w latach 50. stwierdzono, że w warunkach beztlenowych dla uzyskania takiego samego efektu terapeutycznego jak w warunkach normalnego utlenowania trzeba użyć 2,5–3-krotnie wyższych dawek energii jonizującej [11]. Zwiększenie poziomu utlenowania, szczególnie frakcji komórek guza nowotworowego w stanie hipok-

sji może zwiększać promieniowrażliwość guza, a tym samym poprawiać skuteczność prowadzonego leczenia [12].

W ostatnich latach w wielu ośrodkach prowadzono badania dotyczące korelacji pomiędzy niedokrwistością, a stosowanym leczeniem promieniami. W roku 1991 Dische [13] przeprowadził metaanalizę 25 badań dotyczących niedokrwistości i napromieniania. W 23 z tych badań uzyskano wyniki świadczące o wpływie anemii na skuteczność prowadzonego leczenia napromienianiem. Wadą był stosowany różny poziom odcięcia poziomu hemoglobiny, określający stopień nasilenia niedokrwistości. Dla ujednoczenia wyników przyjęto poziom hemoglobiny (Hb) poniżej 10 g/dl lub konieczność przetoczeń masy erytrocytarnej, jako kryterium tzw. **ciężkiej niedokrwistości**. W przypadku niedokrwistości o takim nasileniu stwierdzano gorszą kontrolę miejscową nowotworu i krótszy czas przeżycia chorych na nowotwory szyjki macicy i regionu głowy oraz szyi.

W jednym z badań przeprowadzonym przez Busha [14] obejmującym 1050 chorych na raka szyjki macicy w stopniu klinicznego zaawansowania IIB lub III potwierdzono istnienie większego ryzyka nawrotu lokoregionalnego u chorych z niedokrwistością, lecz bez wpływu na ryzyko powstania przerzutów odległych.

W badaniu Grinskiego [15], obejmującym grupę 386 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IIB lub III wykazano znaczenie obniżenia poziomu hemoglobiny poniżej 10 g/dl po zakończeniu leczenia napromienianiem. Wiązało się to z większym ryzykiem niepowodzenia lokoregionalnego leczenia. Wykazano znaczenie wystąpienia nawet pojedynczego epizodu spadku poziomu hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Chorzy ci mieli 1,8-krotnie większe ryzyko niepowodzenia lokoregionalnego. Wyniki te sugerują, że nawet krótki okres trwania niedokrwistości może mieć znaczenie przy leczeniu napromienianiem. Powyższe wyniki, dokumentujące znaczenie poziomu hemoglobiny w chwili zakończenia leczenia, a nie przed jego rozpoczęciem, jako czynnika prognostycznego dla kontroli miejscowej nowotworu, zostały potwierdzone w badaniu Tarnawskiego i wsp. [16]. Obejmowało ono grupę 847 chorych na płaskonabłonkowego raka krtani w lokalizacji nadgłośniowej poddanych wyłącznie napromienianiu. Wykazano, że poziom hemoglobiny w dniu zakończenia leczenia był obok wielkości guza pierwotnego, całkowitego czasu leczenia, płci i wieku znaczącym, niezależnym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie. Na podstawie powyższych wniosków podjęto badania mające na celu ocenić, czy i w jaki sposób może wpływać korekta poziomu niedokrwistości podczas leczenia onkologicznego.

W badaniu przeprowadzonym w Princess Margaret Hospital w Toronto badano zależność efektu terapeutycznego w odniesieniu do niedokrwistości korygowanej przetoczeniami masy erytrocytarnej [1, 14, 17]. W badaniu uczestniczyły 132 pacjentki cierpiące na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB lub III. Chore zostały przydzielone do 4 grup:

- ▶ grupa pierwsza obejmowała chore ze

stwierdzaną niedokrwistością podczas leczenia określaną jako poziom hemoglobiny poniżej 12,5 g/dl, które miały przetaczaną masę erytrocytarną do uzyskania poziomu hemoglobiny 13,5 g/dl,

- ▶ grupa druga obejmowała chore ze stwierdzanym podczas leczenia poziomem hemoglobiny równym lub większym niż 12,5 g/dl – pacjentki te nie miały wykonywanych transfuzji,
- ▶ grupa trzecia – kontrolna, z poziomem hemoglobiny powyżej 12,5 g/dl, bez przetoczeń,
- ▶ grupa czwarta – chore z anemią, z poziomem hemoglobiny poniżej 12,5 g/dl, u których korygowano poziom hemoglobiny przetoczeniami masy erytrocytarnej jedynie do poziomu hemoglobiny powyżej 10 g/dl.

U wszystkich chorych, u których odnotowano w trakcie leczenia poziom hemoglobiny powyżej 12,5 g/dl bez lub po przetoczeniach uzyskano podobne współczynniki ryzyka nawrotu lokoregionalnego (odpowiednio 0,15; 0,23; 0,21). W grupie czwartej – chore mające poziom hemoglobiny powyżej 10 g/dl – zanotowano znamienne wyższy współczynnik nawrotu regionalnego choroby – 0,44. Uzyskane różnice pomiędzy grupami 1 i 4 są znamienne statystycznie i wynoszą 0,15 vs 0,44 dla $p=0,0076$. Rezultaty tego badania oczywiście nie mogą jednoznacznie odpowiedzieć, czy korekta poziomu niedokrwistości poprzez przetoczenia masy erytrocytarnej wpływa na długość przeżycia w raku szyjki macicy, jednak dane uzyskane w wyniku badania są zgodne z tezą o związku pomiędzy poziomem hemoglobiny w trakcie leczenia, a kontrolą miejscową nowotworu po leczeniu.

ZASTOSOWANIE ERYTROPOETYNY W TRAKCIE RADIOTERAPII

Stopień utlenowania tkankowego jest jednym z decydujących elementów mających wpływ na odpowiedź na zastosowane leczenie napromienianiem, leczenie chemiczne, terapię fotodynamiczną czy hipertermię. Poziom utlenowania wpływa również na stopień proliferacji komórek guza, metabolizm i hemostazę komórkową, jak również jest czynnikiem predykcyjnym lokoregionalnej kontroli nowotworu po stosowaniu leczenia [18].

We wstępnych badaniach na zwierzętach, przeprowadzonych przez Thews, Joiner i Kelleher stwierdzono terapeutyczną aktywność EPO w stosunku do niedokrwistości wywoływanej podawaniem karboplatyny lub skrwawianiem myszy lub szczurów szczepionych komórkami nowotworowymi (mięśaki). Potwierdzono wyższą skuteczność biologiczną napromieniania pojedynczą frakcją 10 Gy u zwierząt z niedokrwistością, którym podawano EPO w stosunku do zwierząt nie otrzymujących EPO ($p < 0,05$) [18, 19, 20]. Podstawą przesłanki klinicznego zastosowania erytropoetyny u chorych poddanych napromienianiu było obserwowane zwiększenie utlenowania tkankowego u chorych z niedokrwistością, a tym samym przewidywalny wzrost skuteczności stosowanego leczenia napromienianiem.

W latach 1993–1994 przeprowadzono w 3 niezależnych ośrodkach trzy kontrolowane badania kliniczne z użyciem erytropoetyny. W pierwszym badaniu przeprowadzonym w 1993 r. przez Vijayakumar [21] oceniano rolę EPO u 26 chorych na raka piersi, płuca, szyjki macicy lub prostaty. Dwudziestu pięciu chorych poddanych zostało intensywnemu leczeniu napromienianiem, a 1 chory otrzymał chemio- i radioterapię. Kryterium włączenia do badania był niski poziom Hb określany dla mężczyzn jako $Hb < 13$ g/dl i dla kobiet < 12 g/dl. Chorzy zostali przydzieleni do dwóch grup. W grupie pierwszej, która liczyła 14 chorych, podawano EPO w dawce 200 U/kg masy ciała 5 x w tygodniu i dodatkowo suplementację siarczanem żelaza 3 x dziennie 325 mg doustnie. Grupa kontrolna licząca 12 osób nie otrzymywała ani EPO, ani preparatów żelaza. Średni poziom Hb w dniu włączenia do badania w grupie otrzymującej EPO wyniósł 11,4 g/dl, a w grupie kontrolnej 10,4 g/dl. Obie grupy nie różniły się w znaczący sposób pod względem płci i średniej wieku. Po zakończeniu badania zanotowano średni wzrost poziomu Hb o 0,43 g/dl/tydzień w grupie otrzymującej EPO i preparat żelaza w stosunku do grupy kontrolnej – średni wzrost poziomu Hb 0,35 g/dl/tydzień ($p=0,02$) [21].

W kolejnym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w 1993 r. przez Lawey i wsp. [22] z University of Chicago oceniano skuteczność leczenia EPO u 40 chorych z nowotworami regionu głowy i szyi, płuca i układu nerwowego poddanych leczeniu napromienianiem. Chorzy byli poddani napromienianiu radykalnemu przez 5 do 8 tygodni z zastosowaniem dawki frakcyjnej 1,8 do 2,0 Gy/dzień. Chorzy zostali przydzieleni losowo do 2 grup, po 20 osób każda. W grupie pierwszej – badanej, podawano EPO w dawce 300 U/kg podskórnie 3 x w tygodniu, a następnie 150 U/kg 3 x w tygodniu. Dodatkowo chorzy ci otrzymywali suplementację siarczanem żelaza w dawce 350 mg doustnie 3 x dziennie. Grupę kontrolną stanowili chorzy otrzymujący jedynie preparat żelaza w dawkach jak w grupie badanej. Średni poziom Hb w chwili rozpoczęcia badania wynosił w grupie badanej 11,9 g/dl, a w grupie kontrolnej 11,8 g/dl. Średni poziom Hb po zakończeniu napromieniania wyniósł w grupie badanej 15,1 g/dl \pm 2,2 g/dl, a w grupie kontrolnej 11,8 g/dl \pm 1,1 g/dl. Średni tygodniowy wzrost poziomu Hb w grupie badanej wyniósł 5,0 proc. \pm 3,0 proc., a w grupie kontrolnej – 0,1 proc. \pm 1,1. Osiemdziesiąt procent chorych z grupy leczonej EPO, przez cały okres leczenia utrzymywało średni poziom Hb \Rightarrow 14 g/dl. Taki sam poziom Hb w trakcie napromieniania odnotowano jedynie u 5 proc. chorych z grupy kontrolnej. Poziom Hb \Rightarrow 15 g/dl odnotowano u 65 proc. z grupy EPO i u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Średni czas do uzyskania poziomu Hb \Rightarrow 14 g/dl wyniósł w grupie badanej 18 \pm 7 dni, a w grupie kontrolnej 26 dni. Zaprzestawano leczenia EPO u chorych z poziomem Hb przekraczającym 15 g/dl. Nie odnotowano toksyczności związanej z podawaniem EPO [22, 23].

Kolejne badanie kliniczne oceniające skuteczność EPO zostało przeprowadzone w 1994 r. w USA na Minnesota University przez zespół badaczy kierowany przez Dusenbery [24]. Badanie objęło 20 chorych z rakiem szyjki macicy poddanych napromienianiu na obszar całej miednicy i węzłów chłonnych okołoaortalnych do poziomu kręgu L1. Tak więc w polu napromieniania znajdowała się duża część szpiku kostnego. Poziomem odcięcia, włączającym chorego do badania był poziom Hb poniżej 12,5 g/dl. Piętnastu chorych otrzymywało w trakcie napromieniania EPO w dawce 200 U/kg/dzień przez 5 dni w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni, a następnie 3 x w tygodniu. Wszyscy chorzy otrzymywali suplementację preparatami żelaza. EPO podawano do uzyskania poziomu Hb ≥ 14 g/dl lub do zakończenia leczenia. Drugą grupę stanowiło 5 chorych, którzy otrzymywali jedynie preparaty żelaza. W trakcie napromieniania podawano dożylnie cispłatyne (DDP) w dawce 20 mg/m²/tydzień u 14 chorych z grupy pierwszej i u 4 chorych z grupy drugiej. Grupę kontrolną stanowiła grupa historyczna chorych, którzy nie otrzymywali ani EPO, ani preparatów żelaza (61 chorych). W grupie chorych otrzymujących EPO stwierdzono o 30 proc. wyższy poziom Hb niż w grupach pozostałych. Średni poziom Hb w momencie kwalifikacji do badania wynosił 10,3 g/dl w grupie I, 10,7 g/dl w grupie II i 11,1 w grupie III. Średni poziom Hb w momencie rozpoczęcia napromieniania wynosił odpowiednio w grupach I, II, III – 11,6 g/dl, 12,1 g/dl, 10,7 g/dl. W grupie pierwszej, czyli otrzymującej erytropoetynę i suplementację żelazem zanotowano wzrost średniego poziomu Hb z 10,3 g/dl \pm 1,04 g/dl do 13,2 g/dl \pm 1,7 g/dl. W grupie drugiej nie odnotowano wzrostu średniego stężenia poziomu Hb – na zakończenie napromieniania wynosił on 10,4 g/dl. Średni wzrost poziomu Hb wyniósł w grupie leczonej EPO 0,5 g/dl na tydzień. Średni poziom Hb w trakcie napromieniania w grupie pierwszej (otrzymującej EPO i żelazo) wyniósł 13,4 g/dl; w grupie drugiej – kontrolnej, wyniósł 11,1 g/dl, a w grupie trzeciej – retrospektywnej – 11,4 g/dl. Wyniki w grupie II i III są znacząco niższe od wyników uzyskanych w grupie I i różnią się znamienne statystycznie, $p=0,0001$ [23 24].

ZASTOSOWANIE ERYTROPOETYNY W TRAKCIE JEDNOCZASOWEJ CHEMIO- I RADIOTERAPII

Pierwsze europejskie badanie dotyczące zastosowania EPO w trakcie leczenia chemicznego skojarzonego z napromienianiem zostało przedstawione na konferencji ASCO w 1998 r. [1]. Do badania kwalifikowano chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej w stopniu klinicznego zaawansowania T2 – T4, N0 – N2 i z poziomem Hb $\leq 12,5$ g/dl. Wszyscy chorzy zostali poddani intensywnemu leczeniu chemicznemu złożonemu z:

- ▶ Mitomycyny C w dawce 15 mg/m² podawane dożylnie dnia 1. i 5.,
- ▶ Fluorouracylu w dawce 750 mg/m² w cią-

głym wlewie dożylnym w dniach od 1. do 5. Jednocześnie chorzy byli napromieniowani do dawki całkowitej 50 Gy w dawce frakcyjnej 2 Gy w 25 frakcjach w dniach od 1. do 33. Chorzy z grupy badanej otrzymywali EPO w dawce 150 U/kg 3 x w tygodniu. W przypadku wzrostu poziomu Hb $<$ 0,3 g/dl/tydzień zwiększano dawkę do 300 U/kg 3 x w tygodniu. Nie stosowano suplementacji preparatami żelaza. Wszyscy chorzy w 10. tygodniu, o ile to było możliwe, byli poddawani radykalnemu leczeniu operacyjnemu. Grupa kontrolna leczona była w ten sam sposób z zastosowaniem chemioradioterapii neoadiuwantowej, lecz bez użycia EPO. Każda z grup liczyła po 30 chorych. Grupa chorych otrzymujących EPO charakteryzowała się znacząco wyższym średnim poziomem hemoglobiny w końcowym okresie leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Analiza preparatów pooperacyjnych wykazała całkowitą odpowiedź (CR) na stosowane leczenie neoadiuwantowe u 63 proc. chorych w grupie otrzymującej EPO w porównaniu z 27 proc. chorych z całkowitą patologiczną regresją w grupie kontrolnej, czyli nie otrzymującej dodatkowo EPO. Uzyskane różnice pomiędzy obiema grupami są znamienne statystycznie ($p = 0,002$) [23, 25].

W 1990 r. przedstawiono wyniki badania prowadzonego przez Dillman i wsp. dotyczące skojarzonego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w III nieoperacyjnym stopniu zaawansowania klinicznego [26]. Wykazano wzrost średniego czasu przeżycia chorych leczonych na korzyść leczenia skojarzonego chemioradioterapią w stosunku do samego napromieniania – 13,8 miesiąca v.s. 9,7 miesiąca. Wykazano wzrost odsetka przeżyć jednorocznych również na korzyść leczenia skojarzonego 55 proc. v.s. 40 proc., $p = 0,007$.

W badaniu przeprowadzonym przez RTOG w 1991 r. stosowano napromienianie na obszar klatki piersiowej 2 frakcjami dziennie w dawce 1,2 Gy do dawki całkowitej 69,6 Gy w ciągu 6 tygodni. Jednocześnie chorzy otrzymywali leczenie chemiczne złożone z cisplatiny w dawce 50 mg/m² we wlewie dożylnym i etopozyd w dawce 50 mg doustnie. Obserwowano średnią przeżycia wynoszącą 18,9 miesiąca. Współczynnik przeżywalności 1 roku wyniósł 67 proc., a 2 lat 35 proc. W trakcie leczenia skojarzonego obserwowano znaczny wzrost niedokrwistości u chorych. Niedokrwistość definiowana jako poziom Hb poniżej 12 g/dl u kobiet i poniżej 13 g/dl u mężczyzn wystąpiła u 89 proc. chorych w trakcie radiochemioterapii. Nadir spadku poziomu Hb poniżej 10 g/dl odnotowano u 39 proc. chorych po pierwszym cyklu chemioterapii i u 83 proc. chorych na zakończenie leczenia. Średni spadek poziomu Hb wyniósł 4,0 g/dl (od 2,3 g/dl do 7,1 g/dl). U 78 proc. chorych odnotowano spadek poziomu Hb większy niż 3,0 g/dl w stosunku do poziomu Hb sprzed leczenia [1, 19, 27].

Tak więc w trakcie leczenia skojarzonego u chorych poddanych chemio- i radioterapii możemy spodziewać się niedokrwistości pogarszającej jakość życia chorych i pogarszającej odległe wyniki leczenia. Na podstawie uzyskanych wyników dotyczących częstości występowania niedokrwistości w trakcie lecze-

nia skojarzonego rozpoczęto w M.D. Anderson Hospital w Houston badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania EPO w trakcie jednoczesnej chemioradioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania klinicznego, nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Schemat chemioradioterapii był taki sam jak w badaniu poprzednim. Napromienianie przeprowadzano na obszar klatki piersiowej w 2 dziennych dawkach frakcyjnych wynoszących 1,2 Gy. Napromienianie trwało 6 tygodni, a dawka całkowita wynosiła 69,6 Gy. W leczeniu chemicznym: cisplatinę podawano w dawce 50 mg/m² w dniu 1., 8., 29. i 36., etopozyd podawano w dawce 50 mg/m² 2 x dziennie doustnie w dniach od 1. do 5., od 8. do 12., od 29. do 33. i od 36. do 40. Wszyscy chorzy otrzymywali EPO w dawce 10 000 U 3 x w tygodniu przez 12 tygodni podawaną podskórnie. Pierwotnie nie zakładano suplementacji preparatami żelaza. Jednakże u pierwszych 4 chorych zaobserwowano znaczący spadek poziomu Hb pomimo podawania EPO. Protokół badania został zmodyfikowany i od 5 chorego włącznie rozpoczęto podawanie siarczanu żelaza w dawce 325 mg 3 x dziennie przez okres 12 tygodni. Wprowadzenie suplementacji preparatem żelaza znacząco poprawiło kontrolę niedokrwistości. Z 19 chorych włączonych do badania ocenie poddano 16 i porównano do toksycznością hematologiczną u 16 chorych zakwalifikowanych do 3 ramienia badania RTOG 94 – 10, którzy leczeni byli tak samo, lecz bez EPO i preparatów żelaza. Średni poziom Hb przy włączeniu do obu badań był podobny i wynosił 13,2 g/dl. W grupie chorych otrzymujących EPO i żelazo nadir spadku poziomu Hb był znacząco niższy i wyniósł 11,8 g/dl w stosunku do grupy kontrolnej, gdzie wyniósł on 9,5 g/dl ($p = < 0,03$). Spadek poziomu Hb w trakcie leczenia był również niższy w grupie otrzymującej EPO i wyniósł 1,5 g/dl w stosunku do grupy kontrolnej 3,3 g/dl. Odsetek chorych z ciężką niedokrwistością określaną jako poziom Hb poniżej 10 g/dl był również bardziej korzystny w grupie leczonej EPO. Tylko u jednego chorego (8 proc.) z grupy otrzymującej EPO i preparat żelaza odnotowano spadek Hb poniżej 10 g/dl. Tak niski poziom Hb stwierdzono u 9 chorych (56 proc.) w grupie kontrolnej. Odnotowano spadek zapotrzebowania na przetoczenia masy erytrocytarnej. Konieczność jej zastosowania nastąpiła u 1 chorego (8 proc.) w grupie otrzymującej EPO i preparat żelaza i aż u 6 chorych (38 proc.) w grupie kontrolnej ($p = < 0,03$). Średni czas do nadiru Hb wyniósł w grupie badanej 42 dni (zakres od 21 do 98 dni), a w grupie kontrolnej 35 dni (zakres od 16 do 79 dni) [1, 123 28].

Autorzy powyższego badania rekomendują podawanie doustnych preparatów żelaza u chorych otrzymujących EPO nawet w przypadku braku objawów klinicznych niedoboru żelaza.

WNIOSKI

Niedokrwistość i związane z nią objawy kliniczne występują u około 20-60 proc. chorych na nowotwory złośliwe w zależności od

stopnia zaawansowania choroby i/lub stosowanego leczenia. Prowadzi ona do znaczącego pogorszenia jakości życia chorych i może mieć wpływ na realizację leczenia. Niedokrwistość i związana z nią hipoksja tkankowa może być również krytycznym momentem w uzyskiwaniu odpowiedzi terapeutycznych u chorych poddanych napromienianiu lub chemioradioterapii. Rezultaty przedstawionych badań sugerują, że EPO jest skutecznym i bezpiecznym lekiem u chorych z niedokrwistością, poddanych jednoczesnej chemioradioterapii. Indukowany przez EPO wzrost poziomu Hb, a tym samym wzrost utlenowania tkankowego może przekładać się na zwiększenie ogólnej skuteczności leczenia.

Zastosowanie EPO u chorych na nowotwory złośliwe zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia masy erytrocytarnej, a tym samym zmniejsza ryzyko infekcji i powikłań poprzetoczeniowych. Ocena wpływu EPO u chorych z niedokrwistością na całkowity czas przeżycia i na współczynniki odpowiedzi terapeutycznej powinna zostać przeprowadzona w ramach dalszych kontrolowanych badań klinicznych.

Nie jest również do końca wyjaśniona konieczność stosowania suplementacji preparatami żelaza u chorych poddanych leczeniu EPO. To zagadnienie wymaga również wykonania prospektywnych badań klinicznych z oceną stężenia ferrytyny i transferyny przed, w trakcie i po leczeniu. Użycie EPO przed rozpoczęciem leczenia, nawet przy prawidłowym poziomie Hb, jak i w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, w znaczącym stopniu może zapobiegać wystąpieniu niedokrwistości [29].

PIŚMIENNICTWO

1. Lee JS. *The Use of Erythropoietin in Radiation Oncology*. Journal of the Moffitt Cancer Center 1998.
2. Cartwright GE. *The anemia of chronic disorders*. Semin Hematol 1966; 3: 351-75.
3. Doweiko JP, Goldberg MA. *Erythropoietin therapy in cancer patients*. Oncology 1991; 5: 31-7.
4. Pagel H, Fandrey J, Jelkmann W. *The cytokines II – 1, II – 6 and TNF inhibit the production of erythropoietin*. Molecular Biology of Hematopoiesis, 8 th Symposium, July 9-13, 1993; Basel.
5. Beguin Y. *Erythropoietin and the anemia of cancer*. Acta Clin Belg 1996; 51: 36-52.
6. Jelkmann W, Fandrey J. *Role of inflammatory cytokines in the pathophysiology of erythropoietin response*. Erythropoiesis 1993; 4: 10-5.
7. Manegold C. *The Causes and Prognostic Significance of Low Hemoglobin Levels in Tumor Patients*. Strahlenther Onkol 1998; 174: Suppl IV: 17-9.
8. Krant SB. *Erythropoietin Blood*, 1991; 77-419.
9. Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M, et al. *Cytokiny. Zastosowanie kliniczne*. 1997.
10. Witters HR. *Biologiczne podstawy radioterapii*, 1991; 78-83.
11. Koszarowski T, et al. *Onkologia kliniczna*, 1985; 137-9, 152-4.
12. Maciejewski B. *Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów*, 65-6.
13. Dische S. *Radiotherapy and anaemia: the clinical experience*. Radiother Oncol 1991; 20 (Suppl): 35-40.
14. Bush RS. *The significance of anaemia in clinical radiation therapy*. Clin Radiol 1967; 18: 140-5.
15. Grinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, et al. *Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of*

- the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 37-42.
16. Tarnawski R, Składkowski K, Maciejewski B. Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 10007-10111.
 17. Bush RS, Jenkin RDT, Allt WEC, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. Br J Cancer 1987; 37 (Suppl III): 302-6.
 18. Kelleher DK, Thews O, Vaupel P. Can Erythropoietin improve tumor oxygenation? Strahlenther Onkol 1998; 174 (Suppl IV): 20-3.
 19. Joiner B, Hirst VK, McKeown SR, et al. The effect recombinant human erythropoietin treatment on tumor radiosensitivity and cancer-associated anemia in the mouse. Br J Cancer 1993; 68: 720-6.
 20. Thews O, Koenig R, Kelleher DK, et al. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. Br J Cancer 1998; 78: 152-6.
 21. Vijayakumar S, Roach M, Wara W, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: preliminary results of a randomized, open – labeled, phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 721-9.
 22. Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 1147-52.
 23. Lavey RS. Clinical Trial Experience using erythropoietin during radiation therapy. Strahlenther Onkol 1998; 174 (Suppl IV): 24-30.
 24. Dusenbery KE, McGuire Wa, Holt PJ, et al. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 1079-84.
 25. Glaser C, Millesi W, Gossweiner S, et al. R – HuErythropoietin supply increases efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. Proc ASCO 1998; 17: 397.
 26. Dillman RO, Seagren SL, Propert KL, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high – dose radiation versus radiation alone in stage III non – small – cell lung cancer. N Engl J Med 1990; 323: 940-5.
 27. Lee JS, Scott C, Komaki R, et al. Concurrent chemoradiation therapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non – small – cell – lung cancer: radiation therapy oncology group protocol 91–06. J Clin Oncol 1996; 14: 1055-64.
 28. Lee JS, Touroutoglou N, Komaki R, et al. EPO prevents anemia during concurrent chemoradiation therapy. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol (Submitted) 1998.
 29. Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open – labelled, phase II trial. Br J Cancer 1998; 77: 1996-2002.

ADRES DO KORESPONDENCJIlek. med. **Dariusz M. Kowalski**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

Centrum Onkologii

Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5

02-781 Warszawa