Współczesna Onkologia (2002) vol. 6; 10 (654–663)

Leczenie anemii u chorych na nowotwory złośliwe

Management of disease related anaemia in cancer patients

Marek Pawlicki, Janusz Rolski, Tomasz Zemełka

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie

Niedokrwistość występuje u 50 proc. chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych. Wykazuje ona charakterystyczne podobieństwo do niedokrwistości chorób przewlekłych. Nie tylko wpływa negatywnie na jakość życia chorych na nowotwory, ale może mieć również niekorzystny wpływ na wyniki leczenia. Dlatego też leczenie anemii jest istotnym elementem leczenia podtrzymującego. Przetoczenie krwi jest szybkim i skutecznym sposobem wyrównania anemii, lecz może powodować różne powikłania. Erytropoetyna (EPO) jest alternatywną, skuteczną i bezpieczną metodą leczenia anemii. Na podstawie badań klinicznych ustalono rekomendację do leczenia EPO pacjentów u których poziom hemoglobiny jest niższy niż 10 g/dl. Optymalną dawkę EPO ustalono na 150 j./kg 3 razy w tyg., podawaną podskórnie przez minimum 4 tyg. U pacjentów, którzy nie odpowiadają pozytywnie na tę dawkę należy rozważyć możliwość jej eskalacji. Jeżeli po 6–8 tyg. nie uzyska się pozytywnej odpowiedzi na leczenie, kontynuowanie terapii nie wydaje się celowe. W następnym etapie leczenia dawka EPO powinna być utrzymana na poziomie umożliwiającym utrzymanie poziomu hemoglobiny 12 g/dl. Głównym wskazaniem do podawania EPO w onkologii jest anemia spowodowana chemioterapią pochodnymi platyny. Również 50–75 proc. chorych na szpiczaka i chłoniaki nieziarnicze o niskim stopniu złośliwości odpowiada pozytywnie na leczenie EPO. Z tego powodu opierając się zarówno na przesłankach klinicznych, jak i ekonomicznych EPO powinno być rozważone jako leczenie alternatywne do transfuzji, zwłaszcza u chorych, u których można się spodziewać anemii po leczeniu chemioterapią i napromienianiem, jak też u chorych o wysokim ryzyku wystąpienia powikłań poprzetoczeniowych.

Słowa kluczowe: anemia, przetaczanie krwi, erytropoetyna.

Niedokrwistość jest objawem często towarzyszącym chorobie nowotworowej, zwłaszcza w zaawansowanym jej stadium. Stwierdza się ją u ok. 50 proc. chorych na nowotwory złośliwe, przy czym u ok. 30 proc. jest ona nasilona [1, 2] i wymaga interwencji lub zmiany taktyki leczenia. Ma ona charakterystykę podobną do tzw. niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD – *anaemia of chronic disorders*). Obserwuje się w niej obniżenie produkcji erytropoetyny, zmniejszenie odpowiedzi komórek szpiku na jej działanie, skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych oraz zaburzenie metabolizmu żelaza [3]. Retrospektywna analiza wykazała, iż anemia występuje często u chorych leczonych radio- i chemioterapią. Poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl obserwuje się u 67 proc. chorych leczonych napromienianiem z powodu raka jelita grubego i odbytnicy, 63 proc. u chorych na raka płuca i 82 proc. w przypadku raka szyjki macicy. Tab. 1. przedstawia odsetek niedokrwistości u chorych leczonych różnymi schematami chemioterapii.

Niedokrwistość prowadzi do wystąpienia hipoksji tkanek. Powoduje to wystąpienie wielu dolegliwości zgłaszanych przez chorych, takich jak osłabienie, duszność, zmniejszenie tolerancji wysiłku, zawroty głowy, depresja, zaburzenia koncentracji i zapamiętywania, zaburzenia snu oraz anoreksja. Objawy te powodują obniżenie jakości życia u chorych na nowotwory [4]. Hipoksja tkankowa powoduje również obniżenie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. Ostra lub przewlekła niedokrwistość powoduje hipoksję w obrębie guza. Stężenie tlenu cząsteczkowego w guzie jest podstawą zjawiska efektu tlenowego, od którego w du-

Tab. 1. Występowanie niedokrwistości u chorych leczonych chemioterapią

Schemat leczenia	Typ nowotworu	Anemia I/II*	Anemia III/IV*
CAF	rak sutka	55 proc.	11 proc.
Topotecan	rak jajnika	67 proc.	32 proc.
CHOP	NHL	49 proc.	17–79 proc.
Paklitaksel/ Karboplatyna	NSCLC	10–59 proc.	3–34 proc.

NHL – chłoniaki nieziarnicze
NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca
** skala WHO lub NCI*

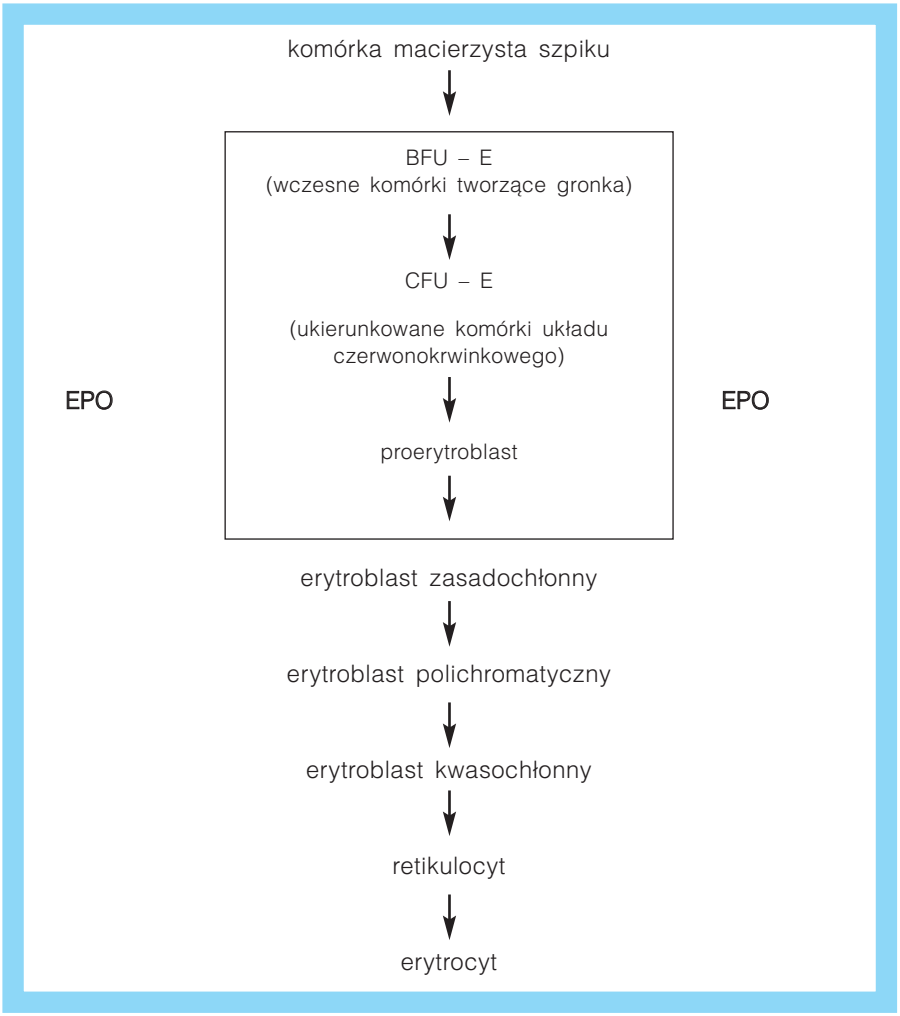
Cancer related anaemia (CRA) is reported in 50% of cancer patients. Characteristically CRA is similar to the anaemia of chronic diseases. Anaemia not only deteriorates the quality of life but has an adverse influence of the treatment outcome. Therefore, the treatment of anaemia is very important in supportive therapy. Blood transfusion is fast and efficient in the treatment of anaemia but it may cause various transfusion-related complications. Erytropoietin (EPO) provides an attractive and safe alternative in the therapy of cancer related anaemia. The guideline panel found good evidence to recommend the use of EPO as a treatment option for patients with a hemoglobin level bellow 10 g/dl. Good evidence from clinical trials supports the use of subcutaneous EPO 150 u/kg thrice a week for a minimum of 4 weeks. Dose escalation should be considered for those not responding to the initial dose. In the absence of response, continuing EPO beyond 6 to 8 weeks does no't appear to be beneficial. EPO should be titrated once the hemoglobin concentration reaches the level of 12 g/dl. The main indication for EPO therapy in oncology is anaemia following administration of platinum – containing regimens. Anaemia in multiple myeloma and low-grade lymphoid malignancies responds to EPO therapy in as many as 50–75% of patients. This is why, based on both clinical and economic grounds, EPO should be considered a preferred alternative to transfusion, especially in patients who are likely to experience chemotherapy and radiotherapy induced anaemia and those at higher risk of transfusion–related complications.

Key words: anaemia, blood transfusion, erythropoietin.

żej mierze zależy odpowiedź nowotworu na napromienianie. Około 30–50 proc. guzów znajduje się w stanie hipoksji, co powoduje ich niską wrażliwość na jonizujące promieniowanie elektromagnetyczne [5]. Anemia zmniejsza również skuteczność chemioterapii [2].

W leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe można zastosować 2 metody leczenia. Pierwsza z nich polega na przetoczeniu masy erytrocytarnej. Stosuje się ją głównie u chorych z nasiloną anemią, gdy poziom hemoglobiny jest niższy niż 7–8 g/dl. Leczenie to jest uciążliwe dla chorego, wymaga hospitalizacji oraz obarczone jest ryzykiem wystąpienia licznych powikłań, zarówno infekcyjnych, jak i immunosupresyjnych. Powikłania związane z przetoczeniem produktów krwiopochodnych przedstawiono w tab. 2.

Leczenie to pozwala wyrównać niedokrwistość na krótki okres [6]. Jego zaletą są stosunkowo niskie koszty oraz możliwość w miarę szybkiego wyrównania niedokrwistości. W ostatnim czasie obserwuje się jednak wzrost kosztów procedury, związany z koniecznością wykonywania badań wykluczających możliwość infekcji nowymi patogenami, np. prionami bądź też wprowadzenie nowych, bardziej skutecznych metod wykrywania obecności wirusów przy zastosowaniu metody PCR. Alternatywnym podejściem do leczenia anemii u chorych na nowotwory złośliwe jest zastosowanie rekombinowanej ludzkiej erytorpoetyny (*recombinant human erythropoietin,* rHuEPO). Erytropoetyna jest krwiotwórczym czynnikiem wzrostu stymulującym proliferację i różnicowanie prekursorów erytrocytów [7]. Erytropoetyna wytwarzana jest



Ryc. 1. Wpływ erytropoetyny na układ czerwonokrwinkowy

Tab. 2. Powikłania związane z przetoczeniem produktów krwiopochodnych

Reakcje potransfuzyjne
– hemofilia potransfuzyjna, – potransfuzyjna reakcja gorączkowa/allogeniczna.
Alloimmunizacja
– na antygeny krwinek czerwonych, – na antygeny płytek krwi.
Powikłania infekcyjne
– bakteryjne (*Yersina euterocolitica*), – wirusowe: HHV8 (*human herpes virus*), HTLV (*human T lymphotropic virus*), HIV (*human immunodeficiency virus*), – priony, – pasożyty.
Upośledzenie mechanizmów odpornościowych organizmu **Potransfuzyjna choroba graft-versus-host**

w komórkach okołocewkowych typu I, zlokalizowanych w korze nerki. Podczas życia płodowego oraz przy odpowiednio głębokim poziomie hipoksji u dorosłych produkowana jest również w wątrobie. Oddziaływanie hormonu na komórki efektorowe odbywa się za pośrednictwem receptora dla erytropoetyny, mającego budowę podobną do innych receptorów dla czynników wzrostu. Erytropoetyna działa głównie na komórki dojrzewające linii erytroblastycznej, takie jak BFU-E i CFU-E.

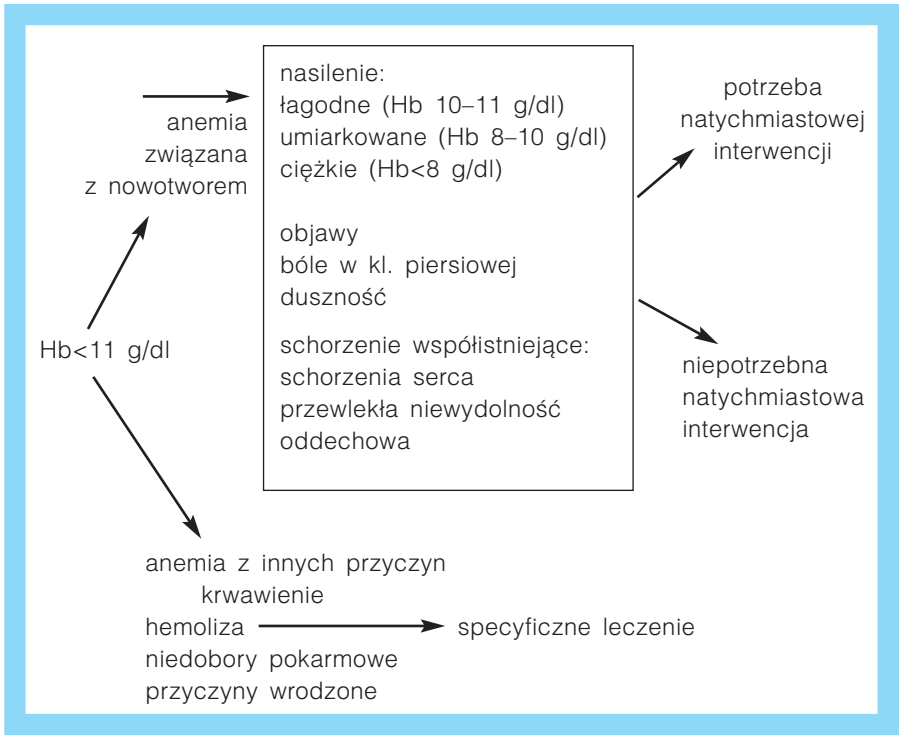
Pobudzenie receptorów dla erytropoetyny zlokalizowanych na powierzchni błony komórkowej BFU-E powoduje ich proliferację, a pobudzenie receptorów komórek CFU-E ich dojrzewanie. Rekombinowana erytropoetyna ludzka może być podawana dożylnie, podskórnie i dootrzewnowo. Preferuje się podskórną drogę podawania ze względu z jednej strony na wygodę chorych, z drugiej na mniejsze działanie niepożądane oraz dłuższy okres utrzymywania się stężenia terapeutycznego leku.

Leczenie niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe należy rozważyć jeżeli poziom hemoglobiny jest niższy niż 11 g/dl [8]. Należy wykluczyć specyficzne przyczyny anemii, takie jak krwawienie, hemoliza, niedobory pokarmowe oraz anemia wrodzona. W tych przypadkach stosuje się typowe dla nich leczenie. Anemię dzieli się na ostrą i nieostrą. Jej nasilenie określa się jako łagodne (Hb 10–11 g/dl), umiarkowane (Hb 8–10 g/dl) lub ciężkie (Hb<8 g/dl). W wywiadzie trzeba zwrócić uwagę na występowanie objawów klinicznych, towarzyszących anemii, takich jak bóle w klatce piersiowej oraz duszność wysiłkową. Należy również wziąć pod uwagę schorzenia współistniejące, głównie choroby serca i płuc. Ocenę anemii przedstawiono na ryc. 2.

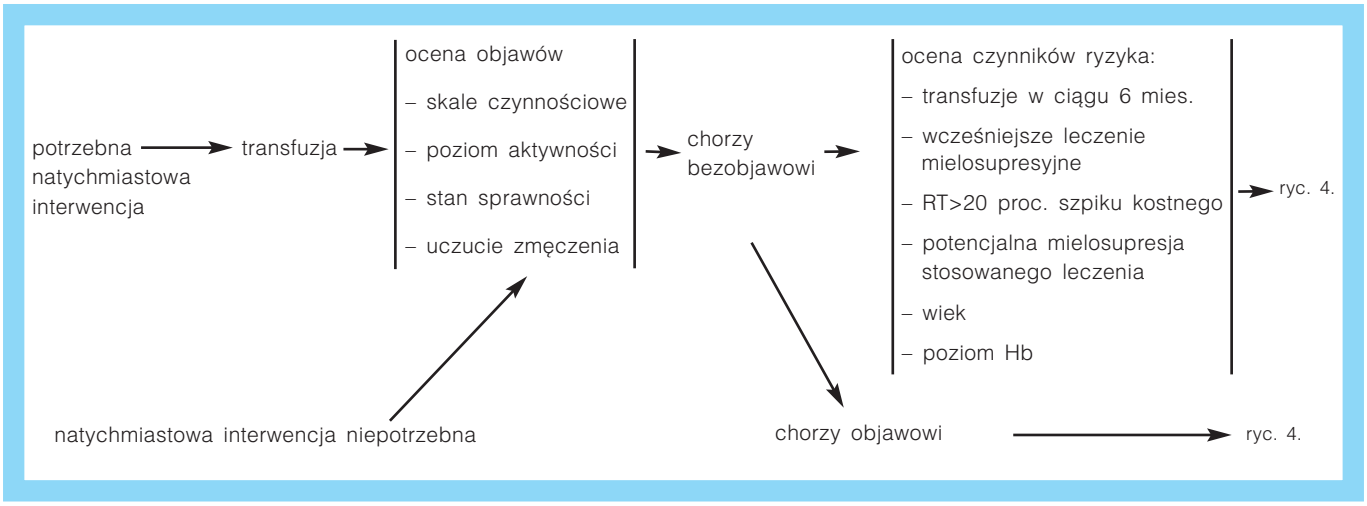
W grupie chorych wymagających natychmiastowej korekcji anemii stosuje się przetoczenie masy erytrocytarnej, a następnie w grupie tej oraz w grupie chorych niewymagających interwencji ocenia się objawy związane z anemią. Do tego celu służą systemy klasyfikacji czynnościowych FACT-A (*Functional Assesment of Cancer Therapy-Anemia*) i FACT-F (*Functional Assesment of Cancer – Fatigue*) [9, 10, 11]. Ocenia się również poziom aktywności chorego, jego stan sprawność oraz ocenę nasilenia uczucia zmęczenia zgłaszane przez pacjenta (można do tego celu użyć, np. skali analogowej). Ocenę objawów niedokrwistości w chorobie nowotworowej przedstawiono na ryc. 3.

Leczenie niedokrwistości przedstawiono na ryc. 4.

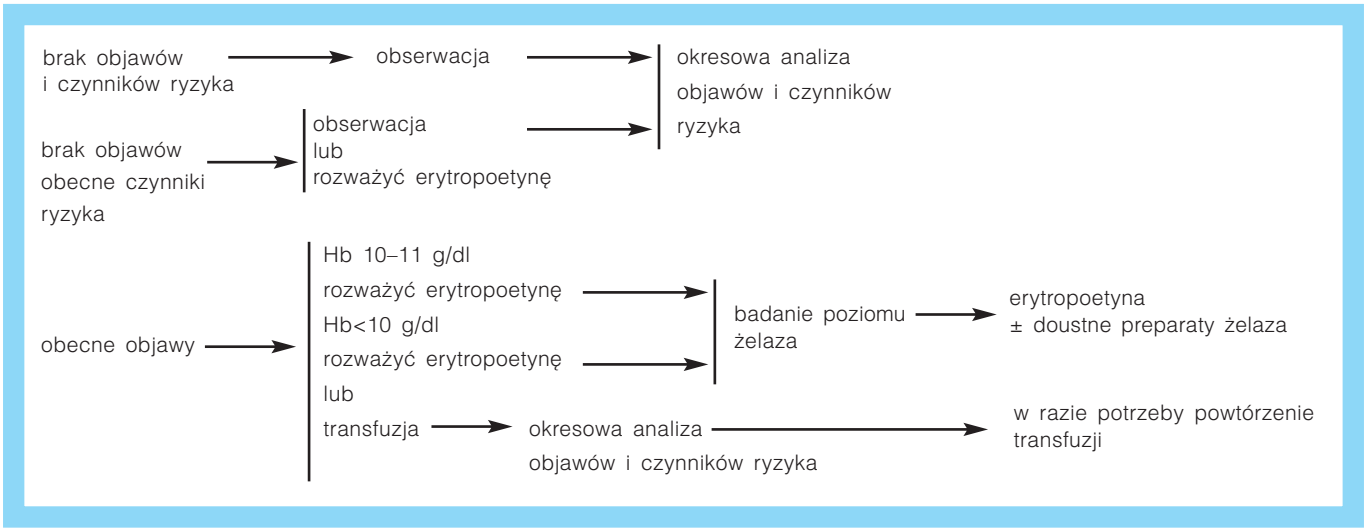
Wybór leczenia pomiędzy transfuzją masy erytrocytarnej a erytropoetyną zależy głównie od dwóch



Ryc. 2. Ocena anemii u chorych na nowotwory złośliwe



Ryc. 3. Ocena objawów niedokrwistości w chorobie nowotworowej



Ryc. 4. Leczenie niedokrwistości w chorobach nowotworowych

czynników. Chodzi tu z jednej strony o wskazania do wyrównania niedokrwistości – u chorych z nasilonymi objawami klinicznymi lub spadkiem poziomu Hb<6,5 g/dl postępowaniem z wyboru jest transfuzja. Wyższy koszt leczenia erytropoetyną stwarza konieczność doboru chorych z najlepszą spodziewaną odpowiedzią kliniczną. Ponieważ wiadomo, że na leczenie pozytywnie reaguje 50–60 proc. pacjentów z chorobą nowotworową, przed leczeniem należy starać się ocenić potencjalną efektywność stosowania tego preparatu. Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić stężenie endogennej erytopoetyny. Gdy wynosi ono powyżej 500 IU/l stosowanie erytropoetyny nie ma sensu, gdyż anemia w tym przypadku nie jest spowodowana niedoborem tego hormonu. Również na początku leczenia erytropoetyną należy monitorować pewne parametry, na podstawie których można przewidzieć skuteczność leczenia erytopoetyną. Pierwszym z nich jest oznaczenie poziomu erytropoetyny w surowicy i zmiany stężenia hemoglobiny w trakcie leczenia. Do tego celu potrzebne jest jednak oznaczenie poziomu endogennej erytropoetyny, które jest stosunkowo kosztowne i mało dostępne. Prostsze w zastosowaniu jest oznaczenie po 2 tyg. leczenia erytropoetyną poziomu retikulocytów (wzrost ich poziomu o 40 tys. w mm^3 świadczy o 70 proc. szans na skuteczność terapii) oraz poziomu ferrytyny (wartość mniejsza od 400 ng/ml jest wskazówką do kontynuowania leczenia, ponieważ świadczy o uruchomieniu zapasów żelaza) [12, 13].

Rozpoczynając leczenie erytropoetyną należy wyeliminować inne przyczyny niedokrwistości, które wymagają specyficznego leczenia. Należy również zwrócić uwagę na wyniki badań laboratoryjnych oceniających stan gospodarki żelazem, jako iż zbyt niska dostępność żelaza dla komórek prekursorowych układu czerwonokrwinkowego zmniejsza w istotny sposób skuteczność tego hormonu. Należy dążyć do utrzymania poziomu ferrytyny powyżej 100 mg/ml i wysycenie transferyny powyżej 20 proc. W razie niespełnienia tych kryteriów należy zastosować substytucje doustnymi prepa-

ratami żelaza. Zazwyczaj erytropoetynę stosuje się w dawce 150 j./kg, tj. 10 tys. j. 3 razy w tyg. Wykazano, iż podobną skuteczność wykazuje dawka 40–60 tys. j. podawana raz w tyg. Efekt leczenia ocenia się po 4 tyg. Jeżeli wzrost poziomu hemoglobiny jest mniejszy niż 2 g/dl lub wzrost poziomu hematokrytu poniżej 6 proc., dawkę podwaja się. Jeżeli po 4 tyg. poziom hematokrytu jest większy niż 40 proc., leczenie przerywa się do momentu spadku poniżej 36 proc., a następnie kontynuuje się podawanie erytropoetyny w wysokości 25 proc. dawki wyjściowej. Leczenie kontynuuje się przez 12 tyg., jako iż u części chorych należy liczyć się z opóźnioną reakcją na leczenie.

Najlepsze efekty stosowania erytropoetyny obserwuje się u pacjentów leczonych chemioterapią zawierającą pochodne platyny, które uszkadzają miejsce produkcji erytropoetyny – nerki [14]. Zastosowanie erytropoetyny wskazane jest zwłaszcza przy stosowaniu cisplatyny w dawce wyższej niż 75 mg/m^2 a karboplatyny w dawce powyżej 350 mg/m^2. W grupie chorych otrzymujących erytropoetynę stwierdzono istotnie mniejsze w stosunku do grupy kontrolnej zapotrzebowanie na przetoczenie krwi. Ponadto dobre efekty stosowania erytropoetyny w onkologii stwierdzono u chorych na szpiczaka mnogiego oraz chłoniaki nieziarnicze o niskim stopniu złośliwości. U chorych na szpiczaka ważną przyczyną niedokrwistości jest niewydolność nerek, co może również zaburzyć proces syntezy endogennej erytropoetyny. Dobrą odpowiedź na leczenie erytropoetyną obserwuje się u 70–75 proc. tych chorych [15–17].

W grupie chorych na chłoniaki o niskim stopniu złośliwości również często obserwuje się zmniejszenie produkcji erytropoetyny, zwłaszcza u pacjentów poddanych chemioterapii. Około 50 proc. tych chorych pozytywnie reaguje na leczenie erytropoetyną [18]. U pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną przyczyną anemii są głównie procesy hemolityczne oraz niszczenie erytrocytów przez powiększoną śledzionę [19]. Mimo tego podawanie erytropoetyny u 47 proc. pacjentów może spowodować wzrost poziomu hematokrytu. Erytropoetyna znajduje również zastosowanie w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołu mielodysplastycznego, chorób mieloproliferacyjnych oraz u chorych po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego [20–22].

Anemia u tych chorych spowodowana jest nacieczeniem szpiku kostnego poprzez komórki nowotworowe oraz produkcję cytokin, takich jak interleukina 1, interferon χ oraz czynnik martwiczy guza α, które hamują produkcję endogennej erytropoetyny.

ZNAKI ZAPYTANIA, PRZYSZŁOŚĆ

Początkowe badania nad rekombinowaną ludzką erytropoetyną były skoncentrowane na leczeniu pacjentów dializowanych. Badania nad stosowaniem erytropoetyny w nowotworach litych rozpoczęły się na dużą skalę w latach 1997–2000, a nieco wcześniej w leczeniu nowotworów limfatycznych, tj. szpiczaka i przewlekłej białaczki limfatycznej. Dlatego szereg problemów pozostaje dotychczas nie w pełni rozwiązanych, a dyskusja dotyczy zarówno ograniczeń, jak i nowych możliwości stosowania leku. Erytropoetyna jako cytokina o szerokim spektrum i multipotencjalnym działaniu stosowana jest przede wszystkim w leczeniu anemii spowodowanej lub nasilonej podawaniem leków cytostatycznych, głównie pochodnych platyny. Drugim istotnym wskazaniem erytropoetyny jest jej podanie w celu zwiększenia wydolności szpiku u chorych z tendencją do anemii. Podawanie erytropoetyny przed leczeniem lub w jego trakcie u części chorych umożliwia przeprowadzenie terapii w zaplanowanym czasie i dawkach, przez co może wpływać pośrednio na wyniki leczenia. Trzecim elementem jest wykorzystywanie erytropoetyny w celu poprawy jakości życia u chorych z niedokrwistością. Anemia u chorych na nowotwory zarówno leczonych, jak i nieleczonych jest jedną z głównych przyczyn depresji oraz objawów wyrażających się ogólnym osłabieniem, dusznością oraz bólami w klatce piersiowej. Pod wpływem erytropoetyny u ponad 50 proc. chorych można obserwować zwiększenie ogólnej energii, poprawę sprawności, zmniejszenie dawek leków przeciwbólowych, poprawę aktywności społecznej, zawodowej i rodzinnej.

Podobne działanie erytropoetyny wykorzystywane jest często u sportowców wyczynowych, w celu zwiększenia ich wydolności. Obecnie stosowana jest u chorych leczonych megadawkami, również u chorych z nowotworami litymi. Ostatnie prace dotyczące skojarzonego efektu z napromienianiem, a również sugestie dotyczące możliwości zwiększenie wrażliwość komórek nowotworowych na energię jonizującą po wyrównaniu niedokrwistości powoduje, że erytropoetyna coraz częściej stosowana jest u chorych leczonych napromienianiem. Leczenie to jednak prowadzone jest głównie w ramach badań kontrolowanych. Ustalenie wskazań do stosowania erytropoetyny jest ciągle kontrowersyjnym problemem. Przede wszystkim dotyczy to poziomu hemoglobiny. Najczęściej przyjmuje się przedział między 9–12 g/dl, a za standard wiele ośrodków uważa granicę poniżej 10 g/dl. Przyjmowana jest ona z uwagi na wyniki badań, udawadniających większą skuteczność leczenia przy wcześniejszym stosowaniu leku. Wpływ wcześniejszego leczenia anemii dotyczy zarówno samych wskaźników bioche-

micznych, jak i oceny klinicznej. Innym problemem jest ocena czasu i efektywności leczenia. Biorąc pod uwagę, że część chorych jest opornych na stosowanie erytropoetyny, u części chorych konieczne jest przerwanie leczenia, kiedy okazuje się ono nieskuteczne. Jednak taka ocena może być przeprowadzona dopiero po 8 tyg., mimo że pierwsza odpowiedź w szpiku następuje po 1–3 tyg. od leczenia. Rzeczywistą odpowiedź kliniczną obserwuje się między 3–6 tyg., a u części chorych z tzw. opóźnionym efektem działania dopiero po 8 tyg. Ta późna reakcja nie jest prawdopodobnie związana z opóźnionym działaniem, a raczej z późnym ujawnieniem się efektów. Niemniej precyzyjne wyselekcjonowanie grup o wysokiej spodziewanej odpowiedzi byłoby znacznym ułatwieniem w kwalifikowaniu chorych do leczenia tym kosztownym preparatem.

Podstawowy przedmiot dyskusji to zagadnienie, czy erytropoetyna może zastąpić transfuzję krwi, względnie ograniczyć jej zastosowanie. Dane w literaturze są dosyć rozbieżne w procentowej ocenie chorych, u których zmniejszono lub w ogóle zaniechano transfuzji krwi i wahają się od 20–50 proc., a wg niektórych danych amerykańskich do 70 proc. Na pewno erytropoetyna nie może zastąpić transfuzji krwi u chorych wymagających szybkiej interwencji, tj. w stanach zagrażających życiu, jak również u chorych opornych na erytropoetynę, u których nie występuje funkcjonalny niedobór endogennej erytropoetyny. Chorzy, którzy przygotowywani są do zabiegu operacyjnego mogą uniknąć transfuzji nie tylko przez pobranie i przetoczenie własnej krwi, ale również przez podanie erytropoetyny, jeżeli oczywiście wykonanie zabiegu nie jest pilne. Podobnie ma się sytuacja z chorymi z anemią przygotowywanych do chemioterapii lub radioterapii. Tendencja do ograniczenia transfuzji jest efektem wielu badań oceniających liczne powikłania po tym zabiegu. W wyniku tych badań nastąpiła seria procesów o odszkodowania za zmiany nie tylko manifestujące się objawami klinicznymi, ale i immunologicznymi. Dlatego szacunki ekonomiczne porównujące koszt erytropoetyny z transfuzjami muszą uwzględniać nie tylko koszt krwi ale również koszt podania, transportu, przechowywania, opieki pielęgniarskiej i lekarskiej oraz ryzyka bezpośrednich i późnych powikłań. Ponadto efekt transfuzji w porównaniu z erytropoetyną jest krótkotrwały. Innym problemem jest sprawa suplementacji żelaza w trakcie podawania erytropoetyny, zwłaszcza u chorych z wyraźnym jego obniżeniem. Ważniejszym problemem niż badanie poziomu żelaza wydaje się być oznaczenie poziomu transferyny. Głównym jednak wskaźnikiem monitorującym leczenie jest oznaczenie hemoglobiny i utrzymanie jej w granicach optymalnego poziomu, tj. 12 g/dl. Reakcje na erytropoetynę zależy od wielu czynników, m.in. od wieku, stanu sprawności chorego, poziomu hemoglobiny, żelaza i wydolności szpiku, ale także od rodzaju nowotworu. Ta ostatnia reakcja wydaje się dosyć specyficzna i jest uzależniona nie tylko od częstości anemii związanej z rodzajem nowotworu, ale także od możliwości odpowiedzi swoistej. Poziom hemoglobiny w granicach 10,5–12 g/dl, a na pewno nie przekraczający 14 g/dl wydaje się być optymalny. Znaczne obniżenie poziomu hemoglobiny, jak i prawdopodobnie nadmierny wzrost być może zwiększa chemiooporność guza. Jednym z najbardziej efektywnych wskazań do stosowania erytropoetyny, udowodniony w licznych badaniach jest możliwość poprawy jakości życia chorych. Czynnikiem ograniczającym są tu jednak wysokie koszty leczenia.

Konieczne jest precyzyjne udowodnienie, że wyniki leczenia zależą w sposób znamienny od jakości życia i objawów, które go warunkują (m.in. depresji, bólu, objawów toksycznych towarzyszących chorobie). Pośrednio można udowodnić, że zły stan sprawności, w tym anemia, powoduje przerwy w leczeniu lub nawet jego zaniechanie i odbija się na całkowitych wynikach leczenia (przeżycia). Poprawa jakości życia to również często poprawa stanu ogólnej sprawności chorego, warunkująca kwalifikację do leczenia onkologicznego.

Udowodnienie, że skuteczne zwalczanie towarzyszącej chorobie nowotworowej anemii ma bezpośredni wpływ na poprawę wyników leczenia, wymaga obserwacji wieloletnich naturalnych przeżyć, jak również udowodnienia wpływu leczenia na odsetki i czas przeżycia, a także podobnie jak przy transfuzji możliwość wystąpienia późnych działań niepożądanych. Zastosowanie erytropoetyny stworzyło ogromną teoretyczną i praktyczną szansę na poprawę wyników leczenia i jakości życia. Nadal brak jednak odpowiedzi na wiele pytań, czy leczenie będzie przewlekłym leczeniem wyłącznie anemii, niewymagającej natychmiastowej interwencji, czy również elementem leczenia stosowanego w trakcie chemio- i radioterapii w celu poprawy ich wyników i zmniejszenia chemio- i radiooporności nowotworu. Również niezbędne jest wyodrębnienie grupy chorych, u których stosowanie erytropoetyny daje szczególnie wyraźne efekty kliniczne.

Na podstawie 3-letnich doświadczeń stosowania erytropoetyny w Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie wyrównanie niedokrwistości uzyskiwano średnio po 4–8 tyg. leczenia u ok. 60 proc. chorych, jednak obserwowano reakcje opóźnione po 2–3 mies. występujące u ok.

10–12 proc. chorych. Nasze doświadczenia potwierdzają, że przy obecnym stanie wiedzy podawanie erytropoetyny można rekomendować u chorych z poziomem hemoglobiny <10 g/dl. Poniżej tej granicy konieczne jest podawanie wyrównawcze transfuzji i kontynuowanie leczenia przy pomocy erytropoetyny.

U chorych leczonych rutynowo pochodnymi platyny (rak płuca, rak jajnika) stosowane leczenie cisplatyną stwarza największe ryzyko wystąpienia anemii, a podawanie erytropoetyny umożliwia kontynuację leczenia w zaplanowanych dawkach i terminie.

Podawanie erytropoetyny pozwala wyrównać anemię u 50 proc. chorych ze szpiczakiem, a u chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną może dojść nawet do zmiany stopnia zaawansowania, co powoduje, iż część pacjentów może przez pewien okres uniknąć leczenia cytostatykami.

Zastosowanie erytropoetyny może mieć istotne znaczenie w leczeniu anemii u chorych na nowotwory złośliwe, u których nie ma wskazań do interwencyjnego stosowania transfuzji krwi.

Obecnie prowadzone są również w naszej Klinice badania u chorych z rakiem sutka i drobnokomórkowym rakiem płuca, mające wykazać czy wyrównanie anemii erytropoetyną będzie miało spodziewany wpływ na odległe wyniki leczenia. Podobnie jak w innych krajach europejskich, w których erytropoetyna jest lekiem dostępnym w określonych sytuacjach klinicznych, podobne założenia są projektowane w Polsce na rok 2003.

PIŚMIENNICTWO

1. Groopman JE, Itri LM. *Chemotherapy induced anaemia in adults: incidence and treatment.* J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616-34.
2. Ludwig H, Fritz E. *Anaemia in cancer patients.* Semin Oncol 1998; 25 (suppl. 7): 2-6.
3. Means RT, Krantz SB. *Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease.* Blood 1992; 80: 1639-47.
4. Curt GA. *Impact of fatigue on quality of life in oncology patients.* Semin in Hematol 2000; 37 (suppl. 6): 14.
5. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis, et al. *Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by therapy: Results of a retrospective study of 386 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 37.
6. Lee JS. *The use of erytropoietin in Radiation Oncology.* Journal of the Moffil Cancer Center 1998.
7. Spivak JL. *The biology and clinical aplication of recombinant erythropoietin.* Semin Oncol 1998; 25 (suppl 7): 7-9.
8. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. *Use of epoetin in patients with cancer: evidence – based clinical practise quidelines of the American of Clinical Oncology and American Society of Hematology.* J Clin Oncol 2002; 19: 4083-107.
9. Cella D. *Factors infuencing quality of life in cancer patients: anaemia and fatique.* Semin Oncol 1998; 25 (suppl. 7): 43-46.
10. Cella D. *The Functional Assessement of Cancer Therapy-Anemia (FACT-Au) Scalae: a new tool for the assessement of outcomes in cancer anemia and fatique.* Semin Hematol 1997; 34 (suppl. 2): 13-9.
11. Langer C, Barsevick A, Bruner D, et al. *Correlation of quality of life (Q OL) with survival, treatment response and anaemia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with carboplatin and paclitaxel.* Lung Cancer 1997; 18: 23.
12. Henry D, Abels R, Larholt K. *Prediction of response to recombinant human erythropoietin therapy in cancer patients.* Blood 85; 1676-8.
13. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. *Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer.* Blood 1994; 84: 1056-63.
14. Smith DH. Goldwasser E, Vokes EF. *Serum erythropoietin response in patients with cancer receiving cisplatin--based chemotherapy.* Cancer 1991; 68: 1101.
15. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, et al. *Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non – Hodgkin lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response.* 1995; 86: 4446.
16. Garton GP, Gertz MA, Witrig TE, et al. *Epoietin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma.* Arch Intern Med 1995; 155: 2069.
17. Musto P. *The role of recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in multiple myeloma.* Leukemia Lymph 1998; 29: 238.
18. Ludwig H. *r-hu EPO for anaemia associated with hemotological malignancies.* Erythropoiesis 1994; 5: 3.
19. Beguin Y, Lomperetz S, Bron D, et al. *Serum erythropoietin in chronic lymphocytic leukemia.* Br J Haematol 1996; 93: 154.
20. Robak T. *Erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego.* Acta Haematol Pol 1996; 27: 213.
21. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, et al. *Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disordes.* Results of phase I/II clinical trial. Blood 1992; 79: 29.
22. Steegman JL, Lopez J, Otero MJ. *Erythropoietin treatment in allogenic BMT accelerates erythroid reconstitution: Results of prospective controlled randomized trial.* Bone Marrow Transplant 1992; 10: 541.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki
Klinika Chemioterapii
Centrum Onkologii
– Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków