Współczesna Onkologia (2002) vol. 6; 2 (98–104)

Nowotwory narządów płciowych u kobiet stają się coraz poważniejszym problemem zarówno dla ginekologów, jak i onkologów. Stały wzrost liczby zachorowań zmusza do poszukiwania coraz nowszych metod wczesnego wykrywania, jak i doskonalszego leczenia pacjentek dotkniętych chorobami nowotworowymi.
Jednym z istotnych osiągnięć przyczyniających się do polepszenia wyników leczenia w onkologii ginekologicznej było wprowadzenie do lecznictwa ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rhEpo). W przebiegu chorób o podłożu nowotworowym dochodzi do upośledzenia produkcji tego białka w organizmie. Prowadzi to do rozwoju niedokrwistości wtórnej, która często zmusza do przerwania leczenia. Taka korekta planu leczenia raka negatywnie odbija się na uzyskiwanych wynikach. Nie bez znaczenia pozostaje też jakość życia pacjentek. Rosnące trudności i koszty pozyskania preparatów krwiopochodnych oraz ryzyko ich stosowania dodatkowo promują stosowanie cytokin krwiotwórczych, w tym rhEpo.
Artykuł jest próbą zapoznania czytelnika z podstawami mechanizmów leżących u podłoża rozwoju anemii nowotworowej i jej wpływu na chorobę zasadniczą. W oparciu o doświadczenia własne i doniesienia piśmiennictwa światowego przedstawiono zasady leczenia preparatami ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny, za szczególnym uwzględnieniem jej wykorzystania w raku jajnika.

Słowa kluczowe: erytropoetyna, rak jajnika, niedokrwistość.

Erytropoetyna w onkologii ginekologicznej

Erythropoietin in gynecological oncology

Marek Spaczyński[1], Marcin Przybylski[1], Anna Dańska[1], Krzysztof Sodowski[2]

[1] Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu
[2] Szpital Miejski Nr 2, Ruda Śląska

WSTĘP

Nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiet to choroby o poważnym rokowaniu, bardzo obciążające organizm i znacznie ograniczające jego wydolność. Świadomość choroby i stosowane leczenie przeciwnowotworowe dodatkowo nasilają odczucie zmęczenia u pacjentki. Kobieta chorująca na raka w wywiadzie często skarży się na uczucie bicia serca, zawroty głowy, ogólne osłabienie, łatwe męczenie się. Często ma kłopoty z oddychaniem i wykonywaniem podstawowych czynności życia codziennego. Objawy, które wymieniono nie są bezpośrednim skutkiem raka, wiążą się z niedokrwistością, która dotyczy średnio ok. 70 proc. pacjentek z chorobą nowotworową [1].

U wielu pacjentek nasilenie anemii jest na tyle poważne, że zmusza do zmiany planu leczenia, w istotny sposób wpływając na uzyskiwane wyniki przeżycia 5-letniego. Natomiast z punktu widzenia pacjenta problem ten też nie jest bez znaczenia. W ankietach przeprowadzonych wśród chorych na raka, pacjentki najczęściej wskazywały na uczucie przewlekłego zmęczenia jako najbardziej dokuczliwy element choroby nowotworowej. Anemia wpływając negatywnie na wydolność pacjentek, znacznie zmniejsza ich siły witalne i znacząco obniża jakość życia, osłabione już samą obecnością choroby, jak i stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym.

W polskich realiach, lecząc chorobę podstawową, czyli raka i walcząc ze skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej, często zapomina się o niedokrwistości. Problem ten najczęściej jest dostrzegany dopiero, gdy stężenie hemoglobiny uniemożliwia dalsze leczenie choroby podstawowej.

Jeszcze niedawno w leczeniu niedokrwistości w przebiegu chorób nowotworowych najczęściej stosowano przetoczenia masy erytrocytarnej lub w niektórych sytuacjach krwi pełnej, wspomagając preparatami żelaza i witaminami. Pod koniec lat 80. pojawiła się nowy środek w walce z tym powikłaniem, mianowicie ludzka rekombinowana erytropoetyna (rhEpo).

ERYTROPOETYNA

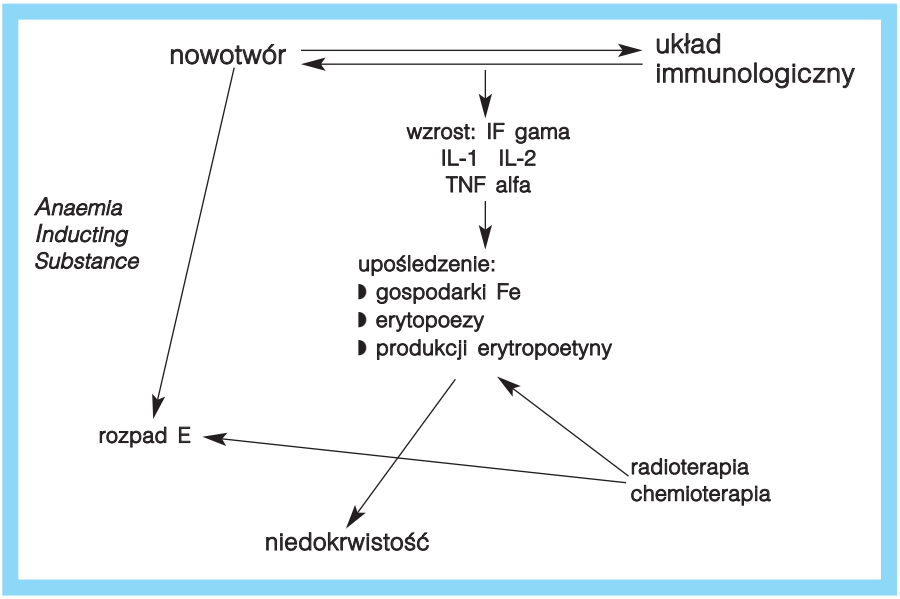
Naturalna (endogenna) erytropoetyna jest hormonem białkowym, zbudowanym ze 165 aminokwasów o masie cząsteczkowej 34 kilodaltonów. Po urodzeniu powstaje w komórkach okołocewkowych typu I nerek w odpowiedzi na hipoksję. W życiu wewnątrzmacicznym jest również produkowana w wątrobie płodowej. Przy głębokim niedotlenieniu hepatocyty nawet osobnika dorosłego są w stanie produkować erytropoetynę. Hormon ten jest głównym stymulatorem erytropoezy. Działa poprzez swoje receptory błonowe, które znajduje się na komórkach prekursorowych szeregu erytropoetycznego BFU-E, CFU-E. Jak już wspomniano najważniejszym i najsilniejszym bodźcem do produkcji erytropoetyny jest hipoksja. Regulacja produkcji tego hormonu jest pozbawiona sprzężenia zwrotnego. W odpowiedzi na niedotlenienie pojawia się białko HIF 1 (*hypoxically inducible factor*), aktywując proces transkrypcji genu erytropoetyny w kolejnych komórkach okołocewkowych. Wydaje się, że pojedyncza komórka nie może produkować większej ilości hormonu, wzrost jego produkcji możliwy jest na drodze *uruchomienia* produkcji w kolejnych komórkach okołocewkowych [13, 14].

Metabolizm hormonu odbywa się głównie w wątrobie. Stężenie erytropoetyny w surowicy w warunkach prawidłowych wynosi 15–30 IU/l. Ze stanami hipererytropoetynemii mamy do czynienia, np. u ludzi przebywających na dużych wysokościach. Natomiast obniżony poziom tego białka występuje w wielu chorobach nerek, chorobach przewlekłych (w tym nowotworowych) i u wcześniaków [5].

Należy zaznaczyć, że receptory dla erytropoetyny znajdują się również na prekur-

Malignant neoplasms of female genital organs remain more and more important problem and difficulty for both gynecologists and oncologists. The increasing number of cancer patients makes search for better methods of early detection and more effective treatment.
Anaemia is frequently seen in non-haematological malignancies, and is associated with poor tumor oxygenation, debilitating fatigue, subsequent reduced quality of life, and limitation of further therapy. An important issue, which has not been sufficiently evaluated, is that anaemia also may adversely influence the outcome of cancer treatment. Although oncologists realize that patients suffer from fatigue, the understanding of etiology and possible interventions seldom seems to be put into the practice and has not been implemented in the routine management of cancer anaemia. The pathogenesis of anaemia is multifactorial, including tumor disease and cancer treatment, and resembles anaemia in other chronic diseases. Aneamia is traditionally treated by transfusions with an immediate, but transient effect on haemoglobin levels. The introduction of erythropoietin (EPO) now offers a new approach to manage anaemia by acting on patients own blood cells and thus avoiding the risks and problems associated with transfusions. EPO is well tolerated, and approximately 60% of patients treated respond with increased haemoglobin levels, reduced fatigue and obviously increased quality of life.
This paper summarises the present evidence-based knowledge regarding cancer-related anaemia and the use of erythropoietin in gynecological malignancies. Also own experience related to the use of EPO in the treatment of ovarian cancer is presented. Chemotherapy based on platinum courses is always used adjuvant yteratment for ovarian cancer. There were losts of studies dealing with the efficacy of EPO treatment of chemotherapy-induced anaemia in patients with ovarian cancer after platinum-based therapy. The results show that EPO increases haemoglobin concentration and haematocrit level, and diminishes the need for transfusions in platinum-based schedules. That not only improves the quality of life, but allows futher treatment that should be stopped in anaemic patients.

Key words: erythropoietin, ovarian cancer, anaemia.



Ryc. 1. Mechanizm powstawania niedokrwistości w chorobie nowotworowej

sorach makrocytów. Ma to istotne znaczenie przy rozważaniu ewentualnych przeciwwskazań do stosowania egzogennej erytropoetyny – czynna choroba zakrzepowa dyskwalifikuje z leczenia tym preparatem.

NIEDOKRWISTOŚĆ

Niedokrwistość rozpoznaje się, gdy stwierdza się obniżenie stężenia hemoglobiny (HGB), wartości hematokrytu (HCT) i liczby erytrocytów (E) w jednostce objętości poniżej wartości prawidłowych, czyli u kobiet:

- HGB poniżej 12 g/dl,
- HCT poniżej 37 proc.,
- E poniżej 3,9 mln/mm^3.

Powyższe wartości mają charakter orientacyjny, a w codziennej praktyce należy raczej używać norm przyjętych w laboratorium, z którego usług się korzysta.

Ze względu na mechanizm powstawania, niedokrwistości można podzielić na 3 grupy:

1. Wynikające ze zmniejszonego wytwarzania krwinek:
- niedokrwistości aplastyczne,
- niedokrwistości z niedoboru materiałów do budowy erytrocytu:
  - żelaza,
  - witaminy B_{12},
  - kwasu foliowego,
- niedobór erytropoetyny.

2. Wynikające ze zwiększonego rozpadu krwinek:
- niedokrwistości hemolityczne:
  - defekt wewnątrzkrwinkowy (błony komórkowej, enzymatycznej, hemoglobiny),
  - zaburzenia pozakrwinkowe (naczyniowe, hipersplenizm, splenomegalia, mechanizmy immunologiczne).

3. Wynikające z utraty erytrocytów:
- niedokrwistość pokrwotoczna.

NIEDOKRWISTOŚĆ W PRZEBIEGU CHORÓB NOWOTWOROWYCH

W przebiegu choroby nowotworowej, na drodze różnych mechanizmów dochodzi do rozwoju niedokrwistości nazywanej przewlekłą niedokrwistością nowotworową (CAC – *Chronic anaemia of cancer*). Należy ona do grupy niedokrwistości występujących w przebiegu chorób przewlekłych (*anaemia of chronic diseases* – ACD). Mechanizm powstawania tego typu niedokrwistości jest złożony, a najogólniej można stwierdzić, że u podłoża CAC leżą:

- nieproporcjonalnie niski wzrost stężenia endogennej erytropoetyny w stosunku do stopnia nasilenia niedokrwistości,
- upośledzone wykorzystanie żelaza,
- supresja komórek progenitorowych szeregu erytroblastycznego,
- skrócenie czasu przeżycia erytrocytów.

Jest to skutkiem aktywacji układu immunologicznego i wzajemnych antagonizmów na styku nowotwór – organizm, czego efektem jest wzrost stężenia niektórych cytokin w surowicy krwi. W świetle dostępnych danych wydaje się, że TNF, IL-1 i interferony mogą być bezpośrednio odpowiedzialne za rozwój niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej (CAC) [7, 12].

Dodatkowo rozwój niedokrwistości nasilają: chemioterapia i radioterapia stosowane w leczeniu chorób nowotworowych. Bezpośrednio uszkadzają one krwinki czerwone przyspieszając ich rozpad i upośledzają ich produkcję (ryc. 1.). Dodatkowo przyczyniają się do postępującego zwłóknienia szpiku kostnego, a także niewydolności nerek (z wtórnym upośledzeniem produkcji erytropoetyny) [17]. Innymi procesami nakładającymi się na chorobę nowotworową są towarzyszące infekcje, krwawienia, mikroangiopatie, niedobór żelaza (Fe), witaminy B_{12} i kwasu foliowego.

Pod względem mechanizmu powstawania niedokrwistość nowotworowa jest hiporegeneratywna, a pod względem morfologii krwinek czerwonych, w większości przypadków jest niedokrwistością normocytarną (MCV 80–100 fl), normochromiczną (MCH 27–34 pg, MCHC 32–36 g/dl) i przebiega z obniżeniem liczby retikulocytów i erytropoetyny. Poza tym obniżeniu ulega stężenie żelaza w surowicy i zmniejsza się wysycenie transferyny żelazem. Dzieje się tak pomimo pozostających w normie lub nawet podwyższonych stężeń ferrytyny. W dalszym przebiegu anemia może przyjąć obraz syderopenii z typową mikrocytozą.

ZASADY LECZENIA ERYTROPOETYNĄ

W praktyce klinicznej erytropoetyna znajduje zastosowanie lecznicze i profilaktyczne. Może być wykorzystana zarówno u pacjentów z obniżonymi wartościami morfologii, jak również profilaktycznie przed wdrożeniem chemioterapii i radioterapii z kontynuacją w trakcie ich trwania [3, 4, 21].

Obecnie do powszechnie stosowanych i przyjętych sposobów leczenia anemii indukowanej chorobą nowotworową należą przetoczenie krwi (HGB poniżej 8 g/dl) i doustna lub parenteralna suplementacja żelaza. W uzasadnionych sytuacjach alternatywą może być stosowanie ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rhEpo) lub jej połączenia z preparatami żelaza (rhEpo + Fe).

Doniesienia piśmiennictwa światowego potwierdzają prognostyczną wartość hemoglobiny w aspekcie przeżyć 5-letnich. Zauważono pozytywną korelację pomiędzy stężeniem HGB w momencie zakończenia leczenia przeciwnowotworowego, a czasem życia pacjentów. Im wyższe stężenie hemoglobiny, tym lepsze rokowanie co do czasu przeżycia [18, 19]. Wiele badań jednoznacznie wykazało, że anemia u chorych z rozpoznaniem onkologicznym zmniejsza skuteczność terapii negatywnie wpływając na uzyskiwane wyniki leczenia. W trakcie leczenia radioterapią obniżenie stężenia hemoglobiny nawet w zakresie wartości prawidłowych zmniejsza skuteczność tego leczenia o 10–20 proc. Dla uzyskania podobnych wyników leczenia należałoby stosować wyższe dawki promieniowania, co nie pozostaje obojętne dla pacjenta, a w większości przypadków po prostu nie jest możliwe [6].

Przed leczeniem erytropoetyną (rhEpo) należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, które mogą zaistnieć u chorych z rozpoznaniem onkologicznym, a mające istotny wpływ na przebieg i skuteczność leczenia anemii. Należą do nich: niedobór Fe, B_{12}, kwasu foliowego, infekcje, krwawienia, hemoliza [7].

Poza tym, głównie ze względów ekonomicznych, ważna jest ocena przewidywanej skuteczność leczenia erytropoetyną przeprowadzona u każdego pacjenta.

KWALIFIKACJA PACJENTÓW

Jak już wspomniano, przed zastosowaniem rhEpo należy dokonać właściwej kwalifikacji pacjentów, ponieważ tylko 50–60 proc. losowo wybranych pacjentów z anemią nowotworową pozytywnie odpowiada na leczenie rhEpo [2].

Po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości należy oszacować potencjalną efektywność rhEPO. Jest kilka sposobów przewidywania efektywności leczenia rhEpo. Na wstępie, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia można oznaczyć stężenie endogennej erytropoetyny. Gdy jest ono powyżej 500 IU/l, dyskwalifikuje pacjenta z leczenia rhEpo, ponieważ niedobór tego hormonu nie jest tu przyczyną anemii. Następną formą doboru pacjentów jest ocena wskaźników odpowiedzi na erytropoetynę we wczesnej fazie leczenia – zwykle po 2 tyg. stosowania rhEpo. Należą do nich:

1) ocena zmiany ilości retikulocytów,
2) ocena zmiany stężenia HGB,
3) oznaczenie stężenia ferrytyny w surowicy.

Po zastosowaniu rhEpo początkowo zauważa się wzrost retikulocytów u wszystkich leczonych i nie ma to znaczenia prognostycznego. Właściwej oceny można dokonać dopiero po 2 tyg., gdy nie stosuje się chemioterapii lub po 4 tyg., gdy erytropoetynę stosuje się w trakcie leczenia chemioterapią. Gdy wzrost liczby retikulocytów wynosi co najmniej 40 tys. w mm^3 w stosunku do wartości wyjściowej terapia niedokrwistości ma 70 proc. szans powodzenia. Oczywiście, jeśli odsetek retikulocytów przed leczeniem osiąga wysokie wartości, przeczy to hipoerytropoetynemii i należy myśleć o innych przyczynach niedokrwistości – upośledzone dojrzewanie krwinek lub zwiększony ich rozpad [20].

Kolejną formą oceny szans na powodzenie leczenia anemii jest oznaczenie erytropoetyny w surowicy i zmiany stężenia hemoglobiny w trakcie leczenia. Wykorzystując krzywe zależności stężenia Epo od HGB ocenia się stosunek stężenia Epo otrzymanej (o – *obtain* – otrzymany) u pacjenta z rozpoznaniem onkologicznym do należnego stężenia Epo (p – *predicted* – spodziewany), czyli takiego, jakie jest przy danym stopniu niedokrwistości w sytuacji prawidłowego funkcjonowania mechanizmów erytropoezy. Gdy nie występują czynniki, które upośledzają powstawanie Epo, stosunek ten wynosi o/p = 1 i to jest normą. Jak już wspomniano na wstępie, u podłoża niedokrwistości nowotworowej leży zbyt małe stężenie endogennej erytropoetyny w stosunku do nasilenia niedokrwistości. Dlatego u pacjentek cierpiących na raka wskaźnik O/P zwykle jest obniżony i ma wartości mniejsze od 1. Jeśli są spełnione następujące warunki:

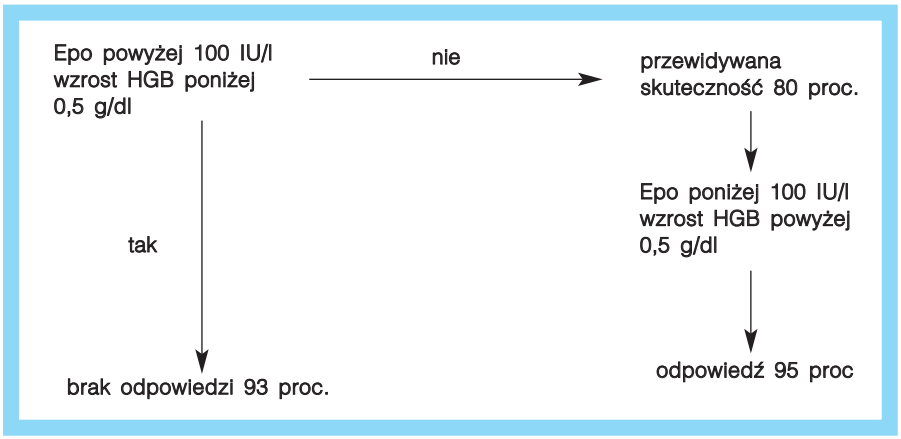
1) O/P poniżej 0,9,
2) stężenie endogennej Epo poniżej 50 IU/l,
3) wzrost stężenia HGB o więcej niż 0,3 g/dl po 2 tyg. leczenia terapia z wykorzystaniem rhEpo ma 88 proc. szans powodzenia.

Najczulszym połączeniem stężenia erytropoetyny i zmiany stężenia HGB po 2 tyg. leczenia w prognozowaniu skuteczności rhEpo jest algorytm przedstawiony na ryc. 2.

Jeżeli po 2 tyg. leczenia stężenie Epo w surowicy przekracza 100 IU/l i wzrost HGB jest mniejszy niż 0,5 g/dl na 93 proc. leczenie będzie nieskuteczne. Natomiast gdy stężenie EPO jest poniżej 100 IU/l to istnieje 80 proc. szans na powodzenie, a gdy jeszcze dodatkowo wzrost HGB jest powyżej 0,5 g/dl przewidywana skuteczność leczenia wynosi 95 proc. [2].

Pomimo dużej dokładności w prognozowaniu skuteczności leczenia wyżej wymienione algorytmy mają jedną wadę, mianowicie korzystają z oznaczeń stężenia endogennej erytropoetyny, które jest stosunkowo kosztowne i mało dostępne.

Metodą pozbawioną tej ujemnej strony jest ocena stężenia ferrytyny po 2 tyg. stosowania rhEpo. Wartość mniejsze od 400 ng/ml jest wskazówką do kontynuacji leczenia, ponieważ dowodzi uruchomienie zapasów żelaza. Natomiast kiedy stężenie ferrytyny przekracza 400 ng/ml przerywa się leczenie rhEpo [2, 22].



Ryc. 2. Algorytm przewidywania skuteczności leczenia rhEpo

DAWKOWANIE LUDZKIEJ REKOMBINOWANEJ ERYTROPOETYNY

Leczenie rozpoczyna się od początkowej dawki 10 tys. IU podskórnie 3 razy w tyg. (150 IU/kg). W zależności od zmiany stężenia hemoglobiny dawkę początkową modyfikuje się. Gdy stężenie HGB po miesiącu wzrasta o ponad 2 mg/dl dawkę rhEpo redukuje się o połowę. Gdy wzrost HGB o ponad 1 mg/dl dawka pozostaje nie zmieniona, natomiast gdy wzrost HGB jest poniżej 1 mg/dl zwiększa się dawkę erytropoetyny do 20 tys. IU 3 razy w tyg. (300 IU/kg). Spośród wielu wskaźników biochemicznych pozwalających na przewidywanie skuteczności leczenia, najlepszym wydaje się opisywany powyżej algorytm wykorzystujący zmianę stężenia HGB i wskaźnik O/P, będący ilorazem stężenia endogennej erytropoetyny w stosunku do stężenia należnego przy danym stopniu niedokrwistości. Jego zastosowanie pozwala na bardziej ekonomiczne stosowanie leku [3, 7].

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

Na świecie przeprowadzono wiele badań klinicznych z rhEpo u pacjentek z rozpoznanym nowotworem złośliwym narządów płciowych. Celem badań była ocena skuteczności różnych schematów podawania leku w profilaktyce i leczeniu niedokrwistości. Najczęściej oceniano częstość transfuzji w stosunku do grupy kontrolnej, czas bez transfuzji, wpływ rhEpo na wydolność pacjentek lub wpływ leczenia na zmianę czasu przeżycia pacjentek.

W badaniach przeprowadzonych na grupie 2 030 osób z rozpoznanym nowotworem złośliwym (rak piersi, rak płuc, nowotwory kobiecych narządów płciowych), które leczono chemicznie wg różnych schematów (I – 22 proc. na bazie cisplatyny, II – 18 proc. karboplatyna, III – 60 proc. inna) podawano rhEpo w dawce 150 IU/kg 3 razy w tyg. przez 4 mies. z możliwością jej zwiększenia do 300 IU/kg. Uzyskano obniżenie częstości przetoczeń leczniczych z powodu niedokrwistości i ilości jednostek masy erytrocytarnej przetoczonej w przeliczeniu na jednego pacjenta o 50 proc. niezależnie od typu nowotworu. Poza tym stwierdzono bardzo dobrą tolerancję leku w grupach leczonych rhEpo [3, 11].

Natomiast do badań przeprowadzonych na Uniwersytecie w Minnesocie kwalifikowano pacjentki z rozpoznanym rakiem szyjki macicy, u których stężenie HGB było poniżej 12,5 g/dl. Leczenie choroby nowotworowej było u nich bardzo obciążające dla układu czerwonokrwinkowego, ponieważ jednocześnie stosowano radioterapię, naświetlając miednicę i węzły przyaortalne, oraz chemioterapię CCDP 20 mg/m^2 tyg. Pacjentkom podawano rhEpo 200 IU/kg 5 razy w tyg. przez 2 tyg. i dalej 3 razy w tyg. przez następne 6 tyg. Dodatkowo stosowano u nich suplementację żelaza. Wyniki były zaskakująco dobre, gdyż u większości uzyskiwano wzrost stężenia HGB powyżej 0,5 g/dl tyg. przez cały okres leczenia [6, 10].

W pracy autorzy pragną zwrócić uwagę na raka jajnika, który stanowi obecnie jeden z najpoważniejszych problemów onkologii ginekologicznej. Jest to choroba podstępna, a w jego leczeniu pomimo niewątpliwego postępu wciąż napotyka się wiele przeszkód. Jedną z nich jest niedokrwistość. Szacuje się, że dotyczy ona ponad połowy wszystkich pacjentek leczonych z powodu raka jajnika w czasie chemioterapii I rzutu. W dalszych etapach leczenia odsetek ten jest dużo wyższy i wg niektórych doniesień przekracza nawet 90 proc. U wielu pacjentek nasilenie anemii zmusza do zmiany planu leczenia, w istotny sposób wpływając na uzyskiwane wyniki. Poza tym wpływając negatywnie na wydolność organizmu znacznie obniża jakość życia chorych.

W piśmiennictwie światowym nie znajduje się zbyt wielu doniesień poruszających problem leczenia niedokrwistości w przebiegu raka jajnika [8, 9, 12, 21]. Jednym z nich jest opracowanie badań przeprowadzonych przez naukowców z *The Netherlands Cancer Institut* [8]. Do badań kwalifikowano pacjentki, które spełniały poniższe kryteria:

- rozpoznany rak jajnika,
- HGB poniżej 13 g/dl,
- leczone chemioterapią na bazie cisplatyny w dawce co najmniej 75 mg/m^2 lub carboplatyny 350 mg/m^2 lub więcej.

Chore podzielono na 3 grupy: I – podawano rhEpo w dawce 150 IU/kg 3 razy/tyg.; II – rhEpo 300 IU/kg 3 razy/tyg.; III – grupa kontrolna. Po zakończeniu leczenia uzyskano następujące wyniki:

- mniej transfuzji w grupach leczonych rhEpo (9,2 proc.) w porównaniu do grupy kontrolnej (39,4 proc.),
- nie wykazano przewagi dawki 300 IU/kg nad 150 IU/kg,
- wykazano, że rhEpo opóźnia wystąpienie anemii w trakcie chemioterapii,
- nie stwierdzono zależności pomiędzy stosowaniem rhEpo a skutecznością leczenia choroby nowotworowej.

W Klinice Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu stosowano ludzką rekombinowaną erytropoetynę od czerwca do grudnia 2000 r. Lek podawano 15 pacjentkom z rozpoznanym rakiem jajnika w różnym stopniu zaawansowania klinicznego, które leczono chemioterapią. Leczenie chemiczne opierało się na jednym ze schematów – TP (paclitaxel 135 mg/m2 + cisplatyna 75 mg/m^2), paclitaxel jako leczenie drugiego rzutu (175 mg/m^2), PAC (cisplatyna + adriamycyna + cyclophosfamid). Kryterium kwalifikującym do rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem erytropoetyny było stężenie HGB poniżej 7,4 mmol/l (12 g/dl). Lek podawano w dawce 150 IU/kg 2 razy w tyg. przez 4 tyg. W przypadku, gdy stężenie HGB było niższe od 6,00 mmol/l erytropoetynę podawano 3 razy w tyg. również w dawce 150 IU/kg. Oczywiście, warunkiem rozpoczęcia terapii był brak innych przyczyn niedokrwistości, ujemny wywiad w kierunku choroby zakrzepowej, nadciśnienia, padaczki i podpisanie przez pacjentkę świadomej zgody na udział w badaniu. Po wstępnej analizie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

- w trakcie kolejnych cykli chemioterapii tylko 1 (6 proc.) chora wymagała przetoczenia krwi,
- u 12 z 15 (80 proc.) chorych uzyskano wzrost HGB średnio o 1,05 mmol/l (1,7 g/dl) (0,1–2,0 mmol/l),
- u 3 z 15 (20 proc.) pacjentek wystąpiło obniżenie HGB, ale średnio tylko o 0,3 mmol/l (0,1–0,5 mmol/l),
- u 2 z 3 wyżej wymienionych pacjentek (uprzednio liczne transfuzje) zahamowano gwałtowne obniżanie HGB w stopniu umożliwiającym odstąpienie od kolejnych przetoczeń,
- nie stwierdzono żadnych efektów ubocznych, które można by wiązać z rhEpo,
- u wszystkich chorych stwierdzono wzrost komfortu życia mierzonego w 10-punktowej liniowej skali średnio o 3,5 punktu [3–6],
- wpływ leczenia rhEpo na przebieg choroby nowotworowej i wyniki leczenia jest trudny do oceny i wymaga dalszej obserwacji.

DZIAŁANIA UBOCZNE ERYTROPOETYNY

Kilka zdań należy poświęcić efektom ubocznym rhEpo. Najczęściej wymienia się tu nadciśnienie tętnicze, objawy grypopodobne objawiające się bólem głowy, bólami stawów i mięśni, uczuciem rozbicia. Poza tym pojawić się mogą skórne objawy alergiczne (wysypki), drgawki u pacjentów z padaczką, powikłania zatorowo-zakrzepowe. Ponieważ erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, rozważa się możliwość wpływu na progresję nowotworu.

Najczęstsze z działań ubocznych było obserwowane przy dożylnym podawaniu leku, które powodowało wysokie stężenia erytropoetyny we krwi i gwałtownym wyrzutem nowo powstałych krwinek do obiegu. Skutkiem tego był wzrost objętości krwi i skokowy wzrost ciśnienia tętniczego. Przy stosowaniu podskórnym erytropoetyny częstość występowania nadciśnienia jest niższa ze względu na niższe o 2/3 maksymalne stężenia leku i na dłuższy okres jego działania. Należy również zaznaczyć, iż powikłanie to często dotyczyło pacjentów leczących się z powodu nadciśnienia tętni-

czego. Przy wyeliminowaniu chorych na nadciśnienie i przy podskórnym podawaniu leku nadciśnienie pojawiało się o 5,6 proc. częściej niż w grupach nie leczonych rhEpo [4].

PODSUMOWANIE

Analiza danych z piśmiennictwa i doświadczenia własne potwierdzają skuteczność rhEpo w leczeniu niedokrwistości nowotworowej. Odpowiednia kwalifikacja pacjentów pozwala racjonalnie korzystać z leku. Zaobserwowano, że rhEPO stosowana w trakcie leczenia radio- i/lub chemioterapią przez poprawę wyników morfologii, a co za tym idzie – przez lepsze utlenowanie tkanek w istotny sposób poprawia uzyskiwane wyniki leczenia nowotworu. Rekombinowana ludzka erytropoetyna zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia masy erytrocytarnej (ME) oraz ilość krwi przetoczonej w przeliczeniu na jednego pacjenta o ok. 50 proc. Efekty uboczne stosowania rhEpo u chorych z niedokrwistością nowotworową występują z podobną częstotliwością, jak w odpowiednich grupach kontrolnych [4, 15, 16]. Stężenie HGB po zakończonej terapii przeciwnowotworowej może być wskaźnikiem prognostycznym przeżycia pacjentów, gdyż zauważono pozytywną korelację pomiędzy stężeniem HGB na końcu leczenia przeciwnowotworowego a czasem przeżycia pacjentów. Wpływ rhEpo na progresję nowych zmian nowotworowych przez ewentualną trwałą dominację linii erytropoetycznej w szpiku czy często rozważany efekt wyczerpania potencjału krwiotwórczego szpiku nie został potwierdzony żadnymi badaniami i wymaga dalszej analizy.

Podsumowując można powiedzieć, że z uwagi na niedogodności i niebezpieczeństwa w stosowaniu przetoczeń krwi erytropoetyna stanowi dobrą alternatywę w zapobieganiu i leczeniu niedokrwistości nowotworowej. W przypadku jej stosowania efekt terapeutyczny utrzymuje się przez kilka tyg. po zakończeniu leczenia, w przeciwieństwie do przetaczania masy erytrocytarnej dodatkowo hamującej powstawanie własnych krwinek czerwonych. Poprzez wzrost wskaźników hematologicznych, a co za tym idzie – wydolności chorych – ludzka rekombinowana erytropoetyna znacznie poprawia jakość i komfort życia pacjentów z rozpoznaniem nowotworowym. Natomiast wpływając na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego – radioterapia, pozytywnie wpływa na uzyskiwane wyniki leczenia i wydłuża czas przeżycia pacjentów. Wydaje się, że stale rosnące koszty uzyskania dobrej jakościowo krwi pełnej i masy erytrocytarnej do transfuzji i walka o bezpieczne leczenie pacjentów zapalą zielone światło dla szerokiego wykorzystania ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny w walce z niedokrwistością u pacjentów z rozpoznaniem nowotworowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Ludwig H. *Epoetin in cancer-related anaemia.* Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (Suppl 2): 85-92.
2. Ludwig H, Elke F. *Anaemia of Cancer Patients: Patient Selection and Patient Stratification for Epoetin Treatment.* Seminars in Oncology 1998; No 3., Suppl 7: 35-8.
3. Thatcher N. *Management of Chemotherapy – Induced Anemia in Solid Tumors.* Seminars in Oncology 1998; No 3., Suppl 7: 23-6.
4. Beguin Y. *A Risk – Benefit Assessment of Epoetin in the Management of Anaemia Associated with Cancer.* Drug Safety 1998 Oct; 19 (4): 269-82.
5. Barosi G. *Control of erythropoietin production in man.* Haematologica 1993; 78: 77-9.
6. Lavey RS. *Clinical Trial Experience Using Erythropoietin During Radiation Therapy.*
7. Nowrousian MR. *Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer – related or chemotherapy inducted anaemia in patients with solid tumors.* Medical Oncology 1998; 15 (Supp 1), 19-28.
8. Ten Bokkel Huiniki WW, De Swart CAM, et al. *Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia on transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum based chemotherapy.* Medical Oncology 1998; 15: 174-82.
9. Ten Bokkel Huiniki WW, Dercksen MW, Van Tinteren H. *Further studies to ameliorate toxicity of carboplatin.* Seminars in Oncology 1994; Vol. 21, Suppl. 2 (April): 27-33.
10. Dusenbery KE, McGuire WA, Holt PJ, Carson LF, Fowler JM, Twiggs LB, Potish RA. *Erythropoietin increases haemoglobin during radiation therapy for cervical cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 1079-84.
11. Glapsy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. *Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice.* J Clin Oncol 1997; 15: 1218-34.
12. Chudek J, Więcek A, Kokot F, Grochal A, Świtała J, Kanwiszer J. *Stężenie erytropoetyny w surowicy u kobiet z guzami macicy lub jajnika.* Przegląd Lekarski 1998; 55: 2: 47-48.
13. Kowalski DM, Jaśkiewicz P, Krzakowski M, Zajda M. *Zastosowanie erytropoetyny u chorych na nowotwory złośliwe leczonych napromienianiem.* Współczesna Onkologia 2000; 1: 25-29.
14. Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M, et al. *Cytokiny. Zastosowanie kliniczne.* 1997.
15. Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL, Rodriguez JJ, Hilton JG, Boyd JH, *Erythropoietin reduces anaemia and transfusions – a randomised trial with or without erythropoietin during chemotherapy.* Cancer 1999; Vol 86; nr 7; 1362-7.
16. Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, Boyd JH, Varvarez MA, Dunphy CH, Rodriguez JJ, McDonough EM, Minster JR, McGrady MD. *Erythropoietin reduces anaemia and transfusions after chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin.* Cancer 1997; Vol 79; nr 8; 1623-8.
17. Abels RI, Rudnick SA. *Erythropoietin – evolving clinical applications.* Exp Hematol 1991; 19: 842-50.
18. Smaniotto D, Luzi S, Morganti AG, Cellini N. *Prognostic significance of anemia and role of erythropoietin in radiation therapy.* Tumori 2000; 86, 1, 17-23 Abstract.
19. Henke M, Guttenberger R. *Erythropoietin in radiation oncology – A review. 1st international conference, Freiburg, June 11-12, 1999.* Oncology 2000; 58: 2, 175-82.
20. Henry D, Abels R, Larholt K. *Prediction of response to recombinant human erythropoietin therapy in cancer patients.* Blood 85: 1676-8.
21. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. *The use of recombinant human erythropietin to prevent carboplatin inducted anemia.* Gynecol Oncology 1993; 172-6.
22. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. *Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer.* Blood 1994; 84: 1056-63.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. Marek Spaczyński
Klinika Onkologii Ginekologicznej
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Akademia Medyczna
ul. Polna 33
60-535 Poznań
fax (061) 841 94 65