

Od 01.2002 r. do 12.2003 r. w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii, Oddziału w Krakowie, przeprowadzono badanie kliniczne, dotyczące wpływu leczenia wspomagającego erytropoetyną chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych pochodnymi platyny. Do badania zakwalifikowano 54 chorych, którzy przydzieleni zostali do dwóch grup. Grupa A leczona była erytropoetyną w przypadku wystąpienia niedokrwistości <10 g/dl. Grupę B poddano obserwacji.

Odsetek remisji w grupie A wynosił 18,5%, a w grupie B 25,9% ($p=0,74$). Czas do wystąpienia progresji w grupie A wynosił 5,9 mies., a w grupie B 6,5 mies. i nie różnił się statystycznie ($p=0,17$). Czas przeżycia w grupie A wynosił 12,1 mies., a w grupie B 9,4 mies. i nie różnił się statystycznie ($p=0,97$). Odsetki przeżyć jednorocznych były porównywalne i wynosiły w obu grupach 37% chorych.

Średni poziom hemoglobiny w trakcie leczenia wynosił w grupie A 12,4 g/dl, a w grupie B 11,1 g/dl ($p=0,81$).

W grupie A stwierdzono statystycznie ($p=0,012$) wyższy odsetek popraw w zakresie zespołu nadmiernego zmęczenia (59,3%) niż w grupie B (25,9%), a czas poprawy w obu grupach był porównywalny (średnio 8 mies.).

W grupie A u 2, tj. 7,4% chorych, a w grupie B u 6, tj. 22% chorych, tzn. 3-krotnie częściej, wykonywano transfuzje masy erytrocytarnej, ale nie była to różnica istotna statystycznie ($p=0,28$).

Słowa kluczowe: rak płuca, anemia, erytropoetyna.

Ocena wpływu erytropoetyny na jakość i czas przeżycia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Opinion on influence of erythropoietin on quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer

Tomasz Zemełka, Janusz Rolski, Marek Ziobro, Agnieszka Michalczyk

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Według *Krajowego rejestru nowotworów* w 1999 r. rak płuca był przyczyną ok. 33% zgonów z powodów nowotworowych u mężczyzn i ok. 10% u kobiet. Pięcioletnie przeżycia ocenia się na mniej niż 10%, co spowodowane jest głównie rozpoznawaniem tego nowotworu w wyższych stopniach zaawansowania, wykluczających możliwość radykalnego leczenia [1].

Do lat 80. XX w. stosowanie leczenia chemicznego w zaawansowanym raku płuca uznawano za niecelowe ze względu na niski odsetek remisji (10–20%) i brak wpływu na przeżycia. Dostępne wtedy cytostatyki pozwalały na zwiększenie odsetka remisji rzędu 20–30%. W 1995 r. ukazała się metaanaliza 8 randomizowanych badań klinicznych, porównujących chemioterapię z tzw. najlepszym leczeniem objawowym, wykazującą poprawę przeżyć jednorocznych o 10% i czasu przeżycia o ok. 6 tyg., co stanowiło podstawę zaaprobowania chemioterapii do praktyki lekarskiej w leczeniu chorych na zaawansowanego raka płuca. Stosowane aktualnie metody polichemioterapii oparte na pochodnych platyny i tzw. nowych cytostatykach typu vinorelbina, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, pozwalają na poprawę przeżyć, lepszą kontrolę objawów, lepszą tolerancję. Niemniej, aktualnie spodziewane odsetki remisji – 20–40%, przeżycia – 8–10 mies. i jednoroczne przeżycia – 30–40% – nadal pozostają niezadowalające [1–3].

W przypadkach, kiedy wyleczenie jest niemożliwe, istotnego znaczenia dla chorych nabierają takie cechy, jak czas przeżycia, odsetek remisji, czas do progresji choroby, a przede wszystkim jakość życia, z którą w znacznym stopniu związana jest występująca u ponad 50% chorych niedokrwistość. Anemia często daje objawy zwane zespołem nadmiernego zmęczenia, takie jak osłabienie, zaburzenia koncentracji, duszność, bóle w klatce piersiowej, które bezpośrednio negatywnie wpływają na jakość życia. Z 41 przeprowadzonych badań klinicznych, wśród których jednym z celów była ocena jakości życia, 36 wykazało jej statystycznie znamienne poprawę dzięki stosowaniu erytropoetyny w porównaniu z grupą kontrolną. Poprawa ta występowała niezależnie od stosowanych metod pomiaru: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue* (FACT-F), *Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia* (FACT-An), *Linear Analog Scale Assessment* (LASA) czy QLQ C30 [4].

W leczeniu niedokrwistości, poza wyeliminowaniem niedoborów (np. żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego) czy źródeł krwawienia, w praktyce klinicznej wykorzystuje się przetoczenia masy erytrocytarnej lub erytropoetynę.

Spośród 73 badań, których jednym z celów była ocena efektu stosowania erytropoetyny na poziom hemoglobiny, 71 wykazało statystycznie znamienne korzystny efekt w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie w 33 badaniach

In the period from 01.2002 to 12.2003 in the Chemotherapy Clinic of the Oncology Centre in Krakow there was conducted a clinical investigation relating the influence of treatment with erythropoietin on advanced non-small cell lung cancer treated with derivatives of platinum. 54 patients were studied, assigned to two groups. Group A was treated with erythropoietin in the case of anaemia <10 g/dl. Group B was subjected only to observation.

The percentage of remission in group A was 18.5% and in group B 25.9% ($p=0.74$). The time to progression in group A was 5.9 months, and group B 6.5 months and was not statistically different ($p=0.17$). The time of survival in group A was 12.1 months and in group B 9.4 months and was not statistically different ($p=0.97$). The percentages of one-year survival were comparable and were in both groups 37% ill.

The average level of haemoglobin during treatments was in group A 12.4 g/dl and in group B 11.1 g/dl ($p=0.81$).

In group A there was a statistically significant ($p=0.012$) higher percentage of improvements in range of complex of excessive fatigue (59.3%) than in group B (25.9%) and the time of improvement in both groups was comparable (the average 8 months).

In group A 2 (7.4%) patients and in group B 6 (22%) patients three times more often the transfusions of red blood cell were executed but it was not a statistical difference ($p=0.28$).

Key words: lung cancer, anaemia, erythropoietin.

wykazano statystycznie znamienne zmniejszenie liczby transfuzji krwi w grupie leczonej erytropoetyną w porównaniu z grupą kontrolną (o ok. 20%) [4].

Jednocześnie badania retrospektywne sugerują, że anemia jest prognozycznie negatywnym czynnikiem w leczeniu wielu nowotworów systemowych i litych, w tym raka płuca [5].

Cztery badania kliniczne i jedna metaanaliza, których jednym z celów była ocena czasu przeżycia nie wykazały statystycznie znamiennego wpływu leczenia anemii erytropoetyną, ponadto trzy opublikowane badania sugerują skrócenie czasu do progresji w grupie chorych leczonych z powodu anemii erytropoetyną, co skłania do dalszych badań i obserwacji [4].

Cel pracy

Celem pracy jest porównanie odsetka remisji, czasu do progresji, czasu przeżycia oraz wybranych elementów jakości życia dotyczących zespołu nadmiernego zmęczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc, poddanych chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w zależności od stosowania erytropoetyny w zwalczaniu niedokrwistości.

Materiał i metoda

W Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie, od 01.2002 r. do 12.2003 r. przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne chorych na zaawansowanego raka płuc. Chorzy zakwalifikowani do leczenia chemicznego przydzielani byli do dwóch grup:

- A – leczenie erytropoetyną w przypadku wystąpienia niedokrwistości (Hb <10 g/dl),
- B – leczenie transfuzją masy erytrocytarnej w przypadku wystąpienia niedokrwistości (Hb <8 g/dl) łącznie z objawami klinicznymi.

Przed przystąpieniem do badania u każdego chorego wykonano badanie podmiotowe, przedmiotowe, badania obrazowe (KT klatki piersiowej + nadbrzusze, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, scyntyografię kości) w celu określenia stopnia zaawansowania oraz badania morfologiczne i biochemiczne (mocznik, kreatynina, bilirubina, ASPAT, ALAT) w celu określenia wydolności narządów mięsaszowych. Określono także poziom żelaza i wykonano badania stolca na krew utajoną.

Do badania kwalifikowano chorych stopniu IIIB i IV zaawansowania wg TNM, w dobrym stanie ogólnym (PS=0,1 lub 2), z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie niedrobnokomórkowym rakiem płuca, kwalifikujących się do leczenia pochodnymi platyny, spodziewanym okresem przeżycia 3 mies., wydolnym układem krwiotwórczym (granulocyty >1500, płytki krwi >100 000, Hb >10,0) i narządami mięsaszowymi (mocznik, kreatynina <1,5 górna granica normy) oraz pisemną zgodą na badanie.

Kryteriami wykluczającymi były anemia wywołana niedoborem żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, ukryte lub jawne krwawienie, nadciśnienie tętnicze, choroby zakrzepowo-zatorowe, czynna infekcja.

W obu grupach chorych leczeni byli chemicznie wg dwóch schematów:

- 1) platyna + vinorelbina (cisplatyna 100 mg/m i.v. dzień 1. lub karboplatyna AUC=6 i.v. dzień 1. + vinorelbina 30 mg/m i.v. dzień 1. i 8.),
- 2) platyna + etopozyd (cisplatyna 100 mg/m i.v. dzień 1. lub karboplatyna AUC=6 i.v. dzień 1. + etopozyd 100 mg/m dzień 1., 3., 5.).

Leczenie powtarzano co 3–4 tyg. Oceny efektu leczenia dokonywano co 3 serie wg kryteriów WHO. Leczenie kontynuowano w przypadku remisji lub stabilizacji do 6 serii. W przypadku progresji lub pogorszenia stanu ogólnego leczenie przerywano.

Wybrane elementy jakości życia dotyczące zespołu nadmiernego zmęczenia, takie jak zmęczenie, osłabienie, oceniano co dwie serie leczenia wg kwestionariusza FACT-An.

W grupie A w przypadku wystąpienia anemii (Hb <10 g/dl) stosowano erytropoetynę w dawce 10 000 IU 3 razy w tyg., podskórnie przez 4 tyg. W przypad-

ku wzrostu hemoglobiny <1 g/dl dawkę zwiększano do 20 000 3 razy w tyg. W przypadku wzrostu hemoglobiny >1 g/dl leczenie kontynuowano w tej samej dawce.

Leczenie kontynuowano do momentu wzrostu hemoglobiny >14 g/dl lub braku efektu po 8 tyg. leczenia. Za pozytywny efekt leczenia uznawano wzrost hemoglobiny >2 g/dl.

W grupie B w przypadku wystąpienia anemii (Hb <8 g/dl) oraz objawów klinicznych stosowano transfuzję masy erythrocytarnej.

Od 01.2002 r. do 12.2003 r. do badania zakwalifikowano 54 chorych. Charakterystykę kliniczną przedstawiono w tab. 1.

Wyniki

W grupie A odsetek remisji wynosił 18,5%, stabilizacji 44,4%, a progresję choroby stwierdzono u 37,1% chorych.

W grupie B odsetek remisji wynosił 25,9%, stabilizacji 48,2%, a progresję choroby stwierdzono u 25,9% chorych.

Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w odsetku remisji $p=0,74$.

Czas do progresji w grupie A wynosił 5,9 mies., a w grupie B 6,5 mies. W analizie log-rank nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych ($p=0,17$).

Czas przeżycia w grupie A wynosił 12,1 mies., a w grupie B 9,4 mies. W analizie log-rank nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych ($p=0,97$).

Wyniki leczenia przedstawia tab. 2.

Stwierdzono w obu grupach taki sam odsetek przeżyć jednorocznych, tj. 37%.

Średni poziom hemoglobiny w kolejnych cyklach chemioterapii przedstawia tab. 3.

Średni poziom hemoglobiny w trakcie leczenia w grupie A wynosił 12,4 g/dl, a w grupie B 11,1 g/dl i nie różnił się statystycznie ($p=0,81$).

W grupie A u 19 (70,4%) chorych stosowano erytropoetynę podając łącznie 678 ampułek leku. Pozytywną reakcję w założonych kryteriach uzyskano u 14 (73,7%) leczonych chorych. U 2 (7,4%) chorych w tej grupie ze względu na brak efektu stosowanej erytropoetyny musiano wykonać transfuzję masy erythrocytarnej (podano łącznie 5 jednostek KKCz).

W grupie B w trakcie leczenia wystąpiła konieczność przetoczenia masy erythrocytarnej u 6 (22,2%) chorych (podano łącznie 15 jednostek KKCz).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości przetaczania masy erythrocytarnej ($p=0,28$).

W obu grupach nie obserwowano objawów ubocznych przetoczeniowych, a u 1 chorego w grupie A obserwowano objawy uczuleniowe G2 wg CTC po podaniu erytropoetyny.

W trakcie leczenia w grupie A u 16 chorych (59,3%) stwierdzono poprawę w zakresie zespołu nadmiernego zmęczenia w przeciwieństwie do grupy B, w której poprawę uzyskano tylko u 7 (25,9%) chorych. Różnica jest istotna statystycznie $p=0,012$. Średni czas trwania poprawy w obu grupach był podobny i wynosił 8 mies. Wyniki przedstawia tab. 4.

W grupie A u 13 (48,1%) chorych leczenie przerwano po podaniu 3. serii leczenia, w tym u 10 (76,9%) z powodu progresji nowotworu.

W grupie B u 17 (62,9%) chorych leczenie przerwano po podaniu 3. serii leczenia, w tym u 7 (41,2%) z powodu progresji nowotworu. Różnica jest istotna statystycznie, $p=0,013$.

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Table 1. Profile of patients

	Grupa A	Grupa B
liczba chorych	27	27
wiek chorych	64,4 od 47 do 71 lat	60,7 od 46 do 72 lat
płeć	K – 2 (7,4%) M – 25 (92,6%)	K – 7 (25,9%) M – 20 (74,1%)
stopień zaawansowania	IIIB – 13 (48,1%) IV – 14 (51,9%)	IIIB – 13 (48,1%) IV – 14 (51,9%)
stan ogólny	0 – 1 (3,7%) 1 – 22 (81,5%) 2 – 4 (14,8%)	0 – 1 (3,7%) 1 – 23 (85,2%) 2 – 3 (11,1%)
wyjściowy poziom hemoglobiny	12,4 g/dl	12,6 g/dl

Tabela 2. Wyniki leczenia

Table 2. Treatment results

	Grupa A	Grupa B	
efekt leczenia			
CR	–	–	
PR	5 (18,5%)	7 (25,9%)	$p=0,74$
NC	12 (44,4%)	13 (48,2%)	$p=0,59$
P	10 (37,1%)	7 (25,%)	$p=0,38$
czas remisji	18,2 mies.	8,0 mies.	
czas stabilizacji	9,3 mies.	8,8 mies.	
czas do progresji	5,9 mies.	6,5 mies.	$p=0,17$
czas przeżycia	12,1 mies.	9,4 mies.	$p=0,97$

Tabela 3. Średni poziom hemoglobiny w kolejnych cyklach chemioterapii

Table 3. Medium level of hemoglobin in following cycles of chemotherapy

	Grupa A	Grupa B
przed leczeniem	12,4	12,6
po 1. serii	11,8	11,5
po 2. serii	12,1	10,2
po 3. serii	11,9	10,4
po 4. serii	12,1	10,8
po 5. serii	11,2	11,2
po 6. serii	12,8	11,2

Tabela 4. Wpływ leczenia na zespół nadmiernego zmęczenia

Table 4. Influence of treatment on inordinate fatigue syndrome

Zespół nadmiernego zmęczenia	Grupa A	Grupa B
poprawa	16 (59,3%)	7 (25,9%)
brak poprawy	4 (14,8%)	5 (18,5%)
pogorszenie	7 (25,9%)	15 (55,6%)

Omówienie

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca jest nadal nieuleczalną chorobą. Zastosowanie paliatywnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny pozwala w umiarkowanym stopniu poprawić rokowanie tych chorych. Stosowana polichemioterapia przy użyciu pochodnych platyny i etopozydu w badaniach randomizowanych pozwalała na osiągnięcie remisji 12–14% ze średnim czasem przeżycia 7,7–9,9 mies., natomiast polichemioterapia przy użyciu pochodnych platyny i vinorelbiny odpowiednio 27–30% remisji i 8–10 mies. przeżycia [3]. Nasze obserwacje, jakkolwiek łączne dla obu schematów, potwierdzają te wyniki.

Zasadniczym celem pracy była ocena, czy aktywne zwalczanie niedokrwistości w trakcie leczenia chemicznego skutkuje wymiernymi korzyściami dla chorego. Anemia towarzyszy ponad 50% chorych na raka płuca, a dodatkowo w trakcie leczenia chemicznego opartego na pochodnych platyny może wystąpić u następnych 20–35% chorych. Niektóre badania sugerują, że czas przeżycia chorych wymagających przetaczania krwi może wiązać się z jego skróceniem [1].

W naszym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku remisji, czasie do progresji czy czasie przeżycia w grupie chorych poddanych leczeniu erytropoetyną względem grupy obserwowanej (przetoczenia masy erythrocytarnej w tej grupie ze wskazań życiowych). Zaobserwowano poprawę przeżycia w grupie leczonej erytropoetyną, jednakże mała liczebność grup nie pozwala na wysunięcie ostatecznych wniosków. Podobną ocenę podają zalecenia EORTC na podstawie przeglądu dotychczas publikowanych badań nad zastosowaniem erytropoetyny [4].

Czas do progresji w obu grupach jest porównywalny, jednak zwraca naszą uwagę większy odsetek chorych, u których wcześniej zakończono leczenie chemiczne z powodu progresji w grupie leczonej erytropoetyną (76,9 vs 41,2%; $p=0,013$). Podobne pojedyncze obserwacje dotyczą innych nowotworów, jak rak piersi, rak jajnika czy nowotwory głowy i szyi [6–8]. Na obserwację tę wpływają jednak również takie czynniki, jak niejednorodność badanych grup, która w tym zakresie nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie erytropoetyną wynosi w różnych nowotworach 24–75%. W naszej grupie chorych sięga 74%. Jednocześnie przetoczenia krwi w tej grupie wymagało jedynie 2 chorych w porównaniu z 6 pacjentami z grupy kontrolnej. Redukcja konieczności transfuzji jest zgodna z danymi z literatury, gdzie szacowana jest na 20–40% [4].

Duża niekompletność wypełnianych kwestionariuszy FACT-An uniemożliwiła jego pełną analizę, w związku z czym zmuszeni byliśmy ograniczyć się do obserwacji w zakresie parametrów zespołu nadmiernego zmęczenia (osłabienie i zmęczenie). W grupie leczonej erytropoetyną w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotną poprawę w zakresie zespołu nadmiernego zmęczenia (59 vs 26%; $p=0,012$) i to niezależnie od stwierdzonego obiektywnie efektu leczenia.

Tolerancja leczenia erytropoetyną była dobra. Z wyjątkiem jednego chorego, u którego wystąpiły objawy uczulenia, nie obserwowano innych objawów niepożądanych. Są to obserwacje zgodne z danymi z literatury [4, 9, 10].

Wnioski

1. Aktywne zwalczanie niedokrwistości erytropoetyną nie prowadzi do poprawy wyników leczenia, jakkolwiek zmniejsza konieczność transfuzji masy erythrocytarnej.
2. Uzyskano ponad 70% pozytywnych odpowiedzi na leczenie erytropoetyną niedokrwistości w przebiegu chemioterapii raka płuc opartej na platynach.
3. Leczenie erytropoetyną jest dobrze tolerowane.
4. U ok. 60% chorych uzyskano poprawę w zakresie zespołu nadmiernego zmęczenia w trakcie leczenia erytropoetyną.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. Niedrobnokomórkowy rak płuca – postępy w leczeniu. *Nowa Medycyna* 2001; 113: 5-6.
2. Cortes-Funes H. New treatment approaches for lung cancer and impact on survival. *Semin Oncol* 2002; 29 (3 suppl. 8): 26-9.
3. McKenna RJ Jr., Movsas B, Shin DM, Khuri FR. Non-small-cell lung cancer, mesothelioma, and thymoma. W: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. [eds]. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th ed. F. A. Davis Company, Philadelphia, PA 2004: 123-64.
4. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201-16.
5. Van Belle SJ, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 1-11.
6. ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW, et al. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med Oncol* 1998; 15: 174-82.
7. Leyland-Jones B, on behalf of the BEST investigators and study group. Breast Cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncology* 2003; 4459-460.
8. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
9. Littlewood TJ, Nortier J, Rapoport B, et al.; Epoetin Alfa Study Group. Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. *Hematol Oncol* 2003; 21: 169-80.
10. Janinis J, Dafni U, Aravantinos G, et al. Quality of life (QoL) outcome of epoetin-alfa (EPO-A) in anemic cancer patients undergoing platinum or non-platinum-based chemotherapy: A randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 789. Abstract 3172.

Adres do korespondencji

lek. **Tomasz Zemełka**
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 423 10 43
faks +48 12 423 15 89