

KOREKCE ANÉMIE U NEMOCNÝCH SE SOLIDNÍMI NÁDORY

ANAEMIA CORRECTION IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS

FÍNEK J.

ONKOLOGICKÉ A RADIOTERAPEUTICKÉ ODDĚLENÍ FN V PLZNI

Před několika měsíci překvapily odbornou onkologickou veřejnost výsledky dvou klinických studií, zkoumajících vliv korekce hladiny hemoglobinu podáním erythropoetinu (dále EPO) na přežívání nemocných. Obě studie byly randomizované, slepé, placebem kontrolované, obě zkoumaly velice heterogenní soubory nemocných, jednou s karcinomy hlavy a krku, podruhé prsu, a obě přinesly zcela opačné výsledky, než tvůrci studií očekávali.

Indikace EPO u onkologických nemocných vychází z předpokladu, že zvýšená produkce erytrocytů povede ke zvýšení hladiny hemoglobinu, zvýšení saturace nádorové tkáně kyslíkem, vyššímu léčebnému efektu a následně delšímu přežívání nemocných. Dalším významným přínosem léčby je snížení únavnosti a zlepšení kognitivních funkcí u nemocných s anémií. [1] Doposud se většina studií zkoumajících efekt EPO u onkologických nemocných zabývala kvalitou života paliativně léčených nemocných. Pouze dvě studie zatím prokázaly prodloužené přežití u nemocných léčených erythropoetinem. [4] [5]

Do dvojité slepé, randomizované klinické studie, s hlavním cílem zjistit vliv 12 měsíčního podávání EPO na přežití nemocných s **metastatickým karcinomem prsu**, vstoupilo 939 nemocných. Ty byly léčeny první linií cytostatické léčby pro metastatické onemocnění a randomizovány do ramene s EPO či placebem. Nemocné vstupovaly do studie s hladinou hemoglobinu 130 g/l, úkolem léčby bylo bez ohledu na chemoterapii udržet jeho hladinu mezi 120 g/l a 140 g/l. Studie byla předčasně ukončena monitorem pro vyšší mortalitu v rameni s EPO. Přežití po 12 měsících bylo statisticky signifikantně častější ($p=0,0117$) u nemocných ve skupině s placebem (76 %) a proti skupině s EPO (70 %). Tento rozdíl vznikl v prvních čtyřech měsících léčby (41 úmrtí ve skupině s EPO versus 16 úmrtí v rameni s placebem). Časná úmrtí byla způsobena hlavně progresí onemocnění, ta byla častější ve skupině s EPO než ve skupině s placebem (6 % versus 3 %), současně nemocné léčené EPO měly vyšší riziko tromboembolické nemoci (1 % nemocných v rameni EPO versus 0,2 % nemocných v rameni s placebem). Křivky přežití nemocných byly po 4 měsících paralelní a konvergovaly po 19 měsících.

V retrospektivní analýze bylo zjištěno, že při randomizaci nebyly vyváženy rovnoměrně do obou skupin nepříznivé prognostické faktory, jako vyšší věk, nižší performance status nemocných, rozsáhlejší metastatické postižení při vstupu do studie, či vyšší tendence k tromboembolickým příhodám. Investigátoři vůbec nesledovali takové údaje, jako je lokalizace nádorového postižení, měření odpovědi nádoru na léčbu v přesně definovaných intervalech, typ a délku cytostatické léčby. Studie měla zajímavě mnoho časných úmrtí v obou skupinách, malý rozdíl v koncentraci hemoglobinu mezi skupinami (okolo 10 g/l) a vysoký počet nemocných, které se nestaly anemickými. Rozdíl v mortalitě způsoben progresí onemocnění těžko tedy můžeme hledat pouze v podání EPO. Výsledky studie ukazují, že podání erythropoetinu není opti-

mální pro ženy s **normální hladinou hemoglobinu**, které podstupují chemoterapii pro metastatické onemocnění prsu. [2] Získané informace je však třeba ověřit lépe připravenou studií.

V říjnovém Lancetu 2003 publikoval Michael Henke výsledky randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie zkoumající vliv erythropoetinu na čas do progresse onemocnění a celkové přežití u nemocných s **karcinomem dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu či laryngu**. [3] Do studie vstoupilo 351 nemocných z 23 center (hemoglobin nižší než 120 g/l u žen a 130 g/l u mužů). Jednalo se o pestrou skupinu nemocných s radikálně i neradikálně resekovanými nádory, o nemocné s i bez uzlinového postižení, či o nemocné s nere-sekabilními nádory, kde radioterapie byla jedinou léčbou. Nemocní dostávali placebo či subkutánně erythropoetin, léčba byla zahájena 10 – 14 dní před započítáním ozáření a probíhala během radiace. Intravenózně bylo podáváno železo v obou ramenech, pokud poklesla saturace transferinu pod 25 %.

U 82 % nemocných v rameni s EPO bylo dosaženo hladin hemoglobinu vyšších než 140 g/l u žen a 150 g/l u mužů oproti 15 % nemocných léčeným placebem. Přežití bez lokoregionální progresse bylo horší u nemocných v rameni s EPO než v placebové skupině, činilo 406 dnů v EPO rameni versus 745 dnů u placeba (relativní riziko 1,62 [95% CI 1,22 - 2,14] $p=0,0008$). Pro lokoregionální progresi bylo relativní riziko 1,69 (1,16 – 2,47, $p=0,007$) a pro přežití bylo riziko v neprospěch skupiny léčené EPO 1,39 (1,05 – 1,84, $p=0,02$). Neradikálně operovaní nemocní, či nemocní léčení pouze radioterapií, měli lepší výsledky v rameni s placebem. Vysvětlením může být nevyrovnaní prognostických znaků v obou ramenech. V rameni s EPO bylo více kuřáků než v rameni s placebem (66% versus 53%), hlavní příčinu ale musíme hledat jinde.

Můžeme podezírat EPO z podpory nádorové progresse a následného zkráceného přežití nemocných. EPO působí jako „nepřímý“ růstový faktor inhibicí apoptózy v erytroidních progenitorových buňkách. EPO receptory byly popsány v mnoha tkáních. Neuroektodermální nádorové buňky produkují za hypoxických podmínek erythropoetin a zabraňují apoptóze autokrinní stimulací svého EPO receptoru. To je teoretickou bází tvrzení, že erythropoetin stimuluje nádorový růst. Proti tomu však stojí data z experimentů se zvířaty, kdy nikdy nebyl pozorován stimulační vliv erythropoetinu na nádorovou tkáň. Hladiny erythropoetinu, kterou jsou třeba in vitro ke stimulaci EPO receptoru, jsou 100 x vyšší než hladiny u nemocných po subkutánním podání.

Design a provedení studie nebyly optimální. V době plánování studie před 10 lety byly předléčebné hladiny hemoglobinu považovány za hlavní prognostické znamení. Později se ukázalo, že daleko důležitější jsou hladiny hemoglobinu v průběhu a na konci radioterapie. Jako optimální pro oxygenaci nádoru se jeví hladiny hemoglobinu mezi 120 g/l a 140 g/l, s negativním efektem vysoké hladiny hemoglobinu na nádor-

rovou oxygenaci zřejmě pro problémy s průtokem krve novotvořenými nádorovými cévami při vysokém hematokritu. Ve zmíněné studii vzrostl ve skupině s EPO hemoglobin z 117 g/l na 154 g/l, ve skupině s placebem skupině pak z 118 g/l na 129 g/l, tedy paradoxně ve skupině s placebem se hemoglobin pohyboval v optimálním rozmezí 120 g/l – 140 g/l. Nárůst hladiny hemoglobinu v rameni s placebem přičítají autoři suplementaci železem a dobré výživě nemocných.

Zcela nepochopitelné je zahrnutí do studie celkem 55 % nemocných po kompletní resekci nádoru. Vede-li korekce anémie k lepší oxygenaci nádoru, pak tato skupina vůbec nemůže z podání erythropoetinu profitovat, protože tito nemocní žádné nádory s hypoxickými buňkami nemají, eventuelní mikroskopická nádorová rezidua to jistě nejsou. A nemocní s neresekabilním onemocněním, kteří hypoxická nádorová ložiska nepochybně mají, tvořili pouze 20 % probandů studie.

V klinických studiích třetí fáze se obvykle ztrácí kolem 15 % nemocných, které se nepodaří vyhodnotit. V této studii bylo nehodnotitelných nebo ztracených během studie 34 % nemocných v rameni placebem a 44 % nemocných ve skupině s EPO, celkově nebylo vyhodnoceno 39 % nemocných.

Dalším kontroverzním bodem jsou dosažené hladiny hemoglobinu. Průměrná hladina hemoglobinu po 4 týdnech léčby byla 148 g/l, vzhledem k předléčebné koncentraci 117 g/l se jedná o velice rychlý a dosud nezkoušený nárůst hladiny hemoglobinu.

Třeba také dodat, že pouhá radiační léčba již není standardem v současné době u pokročilých nádorů a je třeba studii opakovat s konkomitantní radiochemoterapií.

Závěry pro praxi

Výsledky ze obou výše uvedených studií by měly být impulzem pro vznik nových randomizovaných studií na vyšší kvalitativní úrovni. V klinické praxi bychom tyto výsledky měli využívat obezřetně. Obezřetnost v našich podmínkách znamená dodržovat schválené indikace podání erythropoetinu u solidních nádorů, včetně hladin hemoglobinu. A ty jsou následující.

EPO je indikován u anémie chronických chorob při poklesu koncentrace hemoglobinu pod 110g/l režimů s radioterapií a při poklesu pod 100 g/l u chemoterapeutických schémat.

Cílová hladina hemoglobinu by měla dosáhnout alespoň 120 g/l a neměla by přesáhnout hladinu hemoglobinu 140 g/l.

Korekce anémie přináší zvýšenou kvalitu života nemocných, stejně tak reoxygenace nádoru vyšší účinnost protinádorové léčby. Indikace erythropoetinu podléhá stejným obecným kritériím, jako jakákoli jiná léčba, zřejmě se nehodí pro nemocné s fyziologickou hladinou hemoglobinu a rychlý nárůst hemoglobinu o více než 20g/l může být nebezpečný pro možné kardiovaskulární komplikace.

Poznámka: pojem erythropoetin zahrnuje v sobě jak erythropoetin alfa, tak erythropoetin beta. Jejich rozlišení v textu nepovažuje autor vzhledem k dané problematice za potřebné.

Literatura

1. Leyland-Jones B., O'Shaughnessy: Erythropoietin as a Critical Component of Breast Cancer Therapy: Survival, Synergistic, and Cognitive Applications. *Seminars in Oncology*, Vol 30, No 5, Suppl 16;2003, pp 174 – 184
2. Leyland-Jones B.: Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly: *Lancet Oncology*, Vol 4, August 2003, pp 459 – 460
3. Henke M., Laszig R., Rube CH. et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy : randomised, double blind, placebo controlled trial: *The Lancet*, Vol 362, October 18 ;2003, pp 1255 – 1260
4. Glaser C. M., Milesi W., Kornek G. V. et al.: Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoetin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50, 705 – 15
5. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W., Vercaemmen E., Rapoport B.: Effect of epoetin alfa on hemathologic parameters and quality of life in patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomised, double blind, uplacedeno controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865 – 74