

# Erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości w przebiegu nowotworów złośliwych – czy ewentualne korzyści przewyższają ryzyko?

Andrzej Majdan

Department of Oncology, Medical University of Lublin, Poland

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Niedokrwistość wciąż stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne, związane z leczeniem zaawansowanych stadiów nowotworów złośliwych. Przyczyny niedokrwistości w przebiegu nowotworów mają najczęściej złożoną i wieloczynnikową etiologię. Najczęstszą ich przyczyną jest, z jednej strony, interakcja guza z układem immunologicznym organizmu, z drugiej zaś cytotoksyczny wpływ stosowanego leczenia. Do konwencjonalnych sposobów zapobiegania i leczenia niedokrwistości należy przetaczanie preparatów krwipochodnych oraz suplementacja preparatów żelaza. Metody te często nie są wystarczająco bezpieczne dla pacjenta, a ich skuteczność z różnych względów bywa ograniczona. Od lat 80-tych XX wieku, analogi ludzkiego hormonu erytropoetyny (Epo) stymulujące erytropoezę (ang. erythropoiesis stimulating agents – ESAs) znajdują zastosowanie w leczeniu niedokrwistości typu normocytarnego, często występującej u chorych z zaawansowana niewydolnością nerek. Od tego czasu opracowano wiele innych wskazań do tego rodzaju terapii, m.in. w zakresie leczenia niedokrwistości związanej z nowotworem (ang. CRA – cancer related anemia) oraz niedokrwistości spowodowanej przez chemioterapię (ang. CIA – chemotherapy induced anemia). Pomimo dostrzeżonych wielu korzyści, m.in. związanych ze spadkiem zapotrzebowania na KKCz oraz poprawy subiektywnej jakości życia pacjentów, ten rodzaj anemii do dziś rodzi wiele kontrowersji w fachowym piśmiennictwie. Przyczyną tego stanu rzeczy jest możliwe antyapoptocne i proangiogenne działanie ESAs, potwierdzone w wielu wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Dostrzeżono także negatywne interakcje receptorów dla erytropoetyny (EPOR) z receptorami estrogenowymi oraz HER2. Istotnym problemem jest możliwość prozakrzepowego działania

Niniejsza praca stanowi próbę odpowiedzi na pytanie czy preparaty ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rhEpo) stanowią atrakcyjną i bezpieczną alternatywę w stosunku do stosowania KKCz i preparatów żelaza u pacjentów onkologicznych. Przeanalizowano aktualne piśmiennictwo dotyczące możliwych korzyści i zagrożeń, związanych ze stosowaniem preparatów erytropoetyny, a także aktualne wskazania do ich stosowania oraz rekomendacje co do częstości i sposobów monitorowania tego rodzaju leczenia.

**Słowa kluczowe:** niedokrwistość towarzysząca nowotworom, czynniki stymulujące erytropoezę, erytropoetyna, działania niepożądane

**Adres do korespondencji:** Andrzej Majdan  
Zakład Onkologii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
Tel./Fax: (+48 81 7475682), E-mail: amajdan@cozl.pl

**Liczba słów:** 3119 **Tabele:** 4 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 40

**Received:** 01.06.2017

**Accepted:** 21.07.2017

**Published:** 29.09.2017

## WSTĘP

Erytropoetyna (Epo) jest głównym endogennym czynnikiem wzrostowym, odpowiedzialnym za stymulację wzrostu i dojrzewania erytrocytów, a także (w znacznie mniejszym stopniu) innych elementów morfotycznych krwi, m.in. trombocytów [1]. Bodźcami do produkcji Epo w obrębie nerek są przede wszystkim hipoksja oraz utrata krwi, niedokrwistość [2]. Wytworzenie syntetycznej rekombinowanej erytropoetyny (rhEpo) w latach 80-tych XX wieku zrewolucjonizowało postępowanie w przypadku niedokrwistości typu normocytarnego, stanowiącej dotychczas poważny i częsty problem u chorych leczonych nerko-zastępczo. Początkowy entuzjazm związany ze stosowaniem rhEpo spowodował, iż podejmowano próby leczenia tym preparatem również inne częste postacie niedokrwistości, m.in. te spowodowane chorobą nowotworową lub jej leczeniem. Jednak, szybko zwrócono uwagę na spadek przeżyć 5 letnich oraz skrócenie czasu wolnego od wznowy w przypadku niektórych pacjentów onkologicznych, którzy otrzymywali rhEpo, niezależnie od typu nowotworu i stopnia zaawansowania choroby. Wywołało to wiele kontrowersji, które są przedmiotem dyskusji co do zakresu wskazań do stosowania Epo z innych przyczyn niż niedokrwistość normocytarna w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN). Spór ten trwa do dnia dzisiejszego, i związany jest z wieloma mechanizmami immunologicznymi oraz cytogenetycznymi, dotyczącymi receptorowego i cytoplazmatycznego działania Epo na komórki prawidłowe oraz nowotworowe. Dyskusja na temat potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem rhEpo u chorych na choroby nowotworowe, jest tematem wielu opracowań w piśmiennictwie międzynarodowym i krajowym [3]. Niniejsze opracowanie przedstawia aktualny stan wiedzy na temat korzyści i zagrożeń wynikających z zastosowania rhEpo w onkologii.

## PRZYCZYNY NIEDOKRWISTOŚCI U PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO – World Health Organisation), za niedokrwistość uważa się stężenie hemoglobiny poniżej 11 g/dl (g%) [4]. Wspomniana organizacja podzieliła niedokrwistość na stopnie, według głębokości całkowitego spadku miana hemoglobiny w surowicy (tabela 1). Punkt graniczny między stężeniem fizjologicznym a anemią został również wyszczególniony przez wspomnianą organizację, ze względu na płeć – u kobiet wartość graniczna to 12 g/dl, zaś u mężczyzn 13 g/dl [5].

W każdym przypadku pacjenta obciążonego chorobą nowotworową, niedokrwistość stanowi negatywny czynnik predykcyjny oraz rokowniczy, z uwagi na uogólnioną hipoksję, zmniejszenie wydolności narządów i pogorszenie subiektywnej jakości życia chorego. Podczas ba-

dania przedmiotowego objawy anemii są zwykle nieswoiste – najczęściej u chorych obserwuje się bladość powłok oraz tachykardię. Pacjenci najczęściej zgłaszają osłabienie, duszność oraz ogólny spadek wydolności fizycznej, niekiedy z towarzyszącymi bólem w klatce piersiowej.

Niedokrwistość jest bardzo częstym problemem klinicznym – występuje u około 50 % chorych onkologicznych [6], z różnym nasileniem w zależności m.in. od typu histologicznego nowotworu, okresu choroby oraz rodzaju stosowanego leczenia. Diagnostyka niedokrwistości w u pacjenta z wykrytym nowotworem złośliwym lub u pacjenta, u którego podejrzewamy obecność nowotworu powinna przede wszystkim obejmować wykluczenie niedoborów żelaza, witaminy B12 oraz kw. foliowego – najważniejszych substratów i kofaktorów enzymatycznych niezbędnych do prawidłowej syntezy hemoglobiny, traconych przez chorego na skutek krwawień lub niedoborów żywieniowych. Do innych, często spotykanych przyczyn niedokrwistości należą: naciekanie szpiku przez nowotwór (i/lub jego następowe włóknienie), hemoliza, zakażenia, hipersplenizm, oraz niepożądane skutki chemioterapii i radioterapii (por. tabela 2). Istotne jest także dość często obserwowane uszkodzenie nerek, spowodowane wiekiem pacjenta, leczeniem lub samym nowo-

Tab. 1. Podział stopni niedokrwistości wg. WHO [4]

Stopień niedokrwistości (wg. WHO)	Stężenie hemoglobiny w surowicy (g/dl)
łagodna	9,5 - 11
umiarkowana	8 - 9,4
poważna	6,5 - 7,9
zagrożająca życiu	< 6,5

Tabela 2. Przyczyny i mechanizmy niedokrwistości, często spotykane w przebiegu zaawansowanych nowotworów złośliwych

Typ niedokrwistości	Patomechanizm/przyczyny
<b>Niedokrwistości niedoborowe:</b> – niedobór żelaza  – niedobór witaminy B12  – niedobór kwasu foliowego	Utrata lub złe wchłanianie wskutek: – krwawienie z przewodu pokarmowego (guz), zespoły upośledzonego wchłaniania, np. po rozległych resekcjach, patologiczna kolonizacja jelit, kacheksja, niewłaściwa dieta – przewlekłe zanikowe zapalenie żołądka, rak żołądka, niedokrwistość Addisona-Biermera, upośledzone wchłanianie – upośledzone wchłanianie, patologiczna kolonizacja w obrębie przewodu pokarmowego
<b>Niedokrwistość towarzysząca nowotworom (CRA)</b>	– aktywacja układu immunologicznego, uwalnianie cytokin – wzrost miana hepcydyny i innych białek ostrej fazy – ↑ wiązania żelaza przez laktoferynę i apoferytynę – ↓ uwalniania żelaza z makrofagów – rozrost bakterii
<b>Niedokrwistość indukowana przez chemioterapię (CIA)</b>	Mielotoksyczność i nefrotoksyczność, związane z radioterapią i leczeniem cytostatykami
<b>Niedokrwistość normocytarna</b>	Schyłkowa przewlekła choroba nerek, ostre uszkodzenie nerek w przebiegu szpiczaka lub zespołu rozpadu nowotworu
<b>Niedokrwistość hemolityczna</b>	Hipersplenizm, zespoły paraneoplastyczne, układowe choroby tkanki łącznej
<b>Niedokrwistość aplastyczna</b>	Pierwotne złośliwe nowotwory szpiku i układu chłonnego, zespoły mieloproliferacyjne, zwłóknienie szpiku, masywne i rozległe przerzuty guzów litych do szpiku (np. rak stercza)

ang. CRA – cancer related anemia; CIA – chemotherapy induced anemia

tworem (np. w przebiegu szpiczaka), co skutkuje upośledzeniem produkcji erytropoetyny i niedokrwistością typu normocytarnego.

Szczególnym, często obecnym w przebiegu choroby nowotworowej podtypem niedokrwistości jest tzw. niedokrwistość towarzysząca nowotworom (ang. CRA, cancer related anaemia) [6]. Jest ona podtypem niedokrwistości chorób przewlekłych (ang. ACD, anaemia of chronic diseases). W jej patomechanizmie bierze się pod uwagę przede wszystkim pobudzenie układu odpornościowego i uwalnianie cytokin – czego następstwem jest hamowanie działania erytropoetyny na układ czerwono-krwinkowy. Istotny jest również wzrost poziomu hepcydyny, co skutkuje spadkiem dostępności żelaza dla erytropoezy (zmniejszenie wchłaniania żelaza i uwalniania żelaza z makrofagów oraz wzrost wiązania przez laktoferynę i apoferrytynę) [6]. Bierze się w tym zjawisku pod uwagę również wzrost zużycia żelaza przez wzrastający guz nowotworowy lub drobno-ustroje, nie należące do flory fizjologicznej pacjenta (tabela 2) [6].

## ERYTROPOETYNA – CHARAKTERYSTYKA

Dla celów erytropoezy, która zachodzi w czerwonym szpiku kostnym, niezbędne jest wytwarzanie erytropoetyny (masa cząsteczkowa 34 000 Daltonów), mające miejsce przede wszystkim w tzw. aparacie przykłębuszkowym w obrębie dystalnych kanalików nerkowych [7]. Ekspresja genu Epo regulowana jest przez czynnik indukowany hipoksją (HIF-1). Epo rozpoczyna działanie po związaniu się z EpoR (erythropoietin receptor) na powierzchni komórek prekursorowych erytrocytów (colony-forming unit-erythroid -CFU-E), pobudzając w ten sposób kinazę tyrozynową JAK2 (Janus kinase 2). Ta z kolei aktywuje szlak kinaz Ras/MAP (mitogen-activated protein), oraz czynniki transkrypcyjne typu STAT (signal transducer and activator of transcription) [7].

W przypadku przewlekłej choroby (niewydolności) nerek, hormon ten nie jest wytwarzany w odpowiedniej ilości, i wskutek tego dochodzi u pacjenta do niedokrwistości typu normocytarnego, którą można leczyć przy pomocy preparatów rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rhEpo), podawanej w iniekcjach podskórnych lub dożylnych, zazwyczaj 150-300 jednostek/kg m.c. 3 razy w tygodniu. Ten rodzaj korekcji anemii zwykle w ciągu 2-6 tygodni prowadzi do wzrostu liczby erytrocytów.

Docelowa wartość hematokrytu powinna wynosić 30-35% (nie należy jej przekraczać z uwagi na wzrost ryzyka powikłań tego rodzaju korekcji anemii) [7]. Wśród innych częstych wskazań do stosowania, ESAs (erythropoiesis stimulation agents) należy omawiana w niniejszej pracy niedokrwistość w przebiegu nowotworów złośliwych, niedokrwistość w przebiegu niektórych chorób zakaźnych (np. Zespół nabytego niedoboru odporności – AIDS) oraz niedokrwistość występująca u wcześniaków, wskutek niedojrzałości układu hematopozy (tabela 3).

Obecnie w leczeniu stosuje się dwie główne postacie rhuEpo: epoetynę alfa (zarejestrowane w Polsce preparaty: Binocrit® i Eprex®) oraz epoetynę beta (dostępne w Polsce NeoRecormon® i Mircera®). Okres półtrwania w osoczu wymienionych preparatów wynosi od 4 do 12 godzin. Rekombinowana epoetyna alfa jest prawie identyczna z endogenną ludzką glikoproteiną, różni się jedynie stopniem glikozylacji, co skutkuje wydłużeniem jej okresu półtrwania [8]. Do osobnej grupy preparatów rhEpo należy zaliczyć darbepoetynę alfa (Aranesp®), którą dzięki większej masie cząsteczkowej wyróżnia wyraźnie dłuższy okres półtrwania, liczący ok. 25 godzin. Dzięki temu, lek ten może być stosowany w raz w tygodniu, co znacznie obniża koszty stosowanego leczenia [7, 9].

Do głównych działań niepożądanych wszystkich wymienionych preparatów ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny, należą według częstości: nadciśnienie tętnicze, reakcje nadwrażliwo-

**Tabela 3.** Ogólne wskazania do zastosowania rhEpo [4, 6,20,23]

1. Niedokrwistość normocytarna, związana z przewlekłą niewydolnością nerek
2. Leczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobom nowotworowym:
  - podczas chemioterapii paliatywnej:
    - programy terapeutyczne z cisplatiną w dawkach 75 mg/m<sup>2</sup> pc. na cykl lub wyższych lub karboplatiną w dawce 350mg/m<sup>2</sup> pc. na cykl lub wyższych; inne cytostatyki mielo- lub nefrotoksyczne
    - niskie stężenie EPO przed rozpoczęciem leczenia;
  - szpiczak mnogi i zespoły mielodysplastyczne u chorych, u których stężenie Epo w surowicy wynosi < 100 j./l;
  - ziarnica złośliwa, chłoniaki nieziarnicze z nacieczeniem szpiku kostnego, przewlekła białaczka limfatyczna u niektórych chorych;
  - po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego
3. Niedokrwistość u wcześniaków
4. Niedokrwistość u chorych na AIDS leczonych AZT

ESAs – analogi ludzkiego hormonu białkowego erytropoetyny (ang. *erythropoietin stimulation agents*); AZT – azydotymidyna; EPO – erytropoetyna endogenna

ści (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, alergiczny skurcz oskrzeli, pokrzywka), ból w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone ryzyko udaru krwotocznego mózgu oraz nieznaczny wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych. Rzadkim, ale za to specyficznym dla tego rodzaju leczenia powikłaniem jest tzw. aplazja układu czerwonekrwinkowego (PRCA-Pure red cell aplasia), spowodowana obecnością w osoczu przeciwciał przeciw darbepoetynie alfa. W przypadku udokumentowania tego powikłania poprzez oznaczenie poziomu specyficznych przeciwciał, należy natychmiast przerwać ten rodzaj leczenia i wdrożyć terapię lekami immunosupresyjnymi [10]. Można także rozważyć zmianę drogi podania leku z podskórnej na dożylną [10].

### Patofizjologia działania receptora EPOR i jego podtypów

W warunkach fizjologicznych, główne działanie erytropoetyny związane jest z jej wiązaniem z receptorem EPOR na powierzchni komórek prekursorowych erytroblastów (BFU-E, CFU-E). Po związaniu z receptorem, następuje uruchomienie kaskady sygnałów wewnątrz cytoplazmy – poprzez szlak kinaz JAK2/STAT5, 3, ścieżkę PI3K (phosphoinositide 3-kinase), kinazy RAS/MAP oraz ścieżkę kinaz typu C (PKC-protein kinase C). Szlaki JAK2/STAT5 i RAS/MAP związane są z endokrynną aktywnością mitotyczną, zaś ścieżka PI3K z działaniem antyapoptotycznym [11-13].

Jak wspomniano, Epo wykazuje aktywność hormonalną również wobec komórek nie związanych z hematopoezą. Główne receptory skojarzone z tym działaniem to  $\beta$ cR ( $\beta$  common receptor-heterodimer) oraz EPHB4 (ephrin type-B receptor 4-heterotrimer) [14-15]. Prawdopodobnie, najwyższe powinowactwo do ligandu wykazuje receptor typu EPOR, zaś wspomniane pozostałe dwa typy receptorów wiążą się z mniejszym powinowactwem lub stanowią alternatywne miejsce aktywacji cytoprotekcyjnej kaskady sygnałowej EPO-EPOR [11].

Większość receptorów typu EPOR zlokalizowanych jest na powierzchni komórek progenitorowych erytrocytów, u osób dorosłych syntetyzowanych w szpiku kostnym. Poza tym, receptory EPOR obecne są także na powierzchni komórek tkanki mózgowej, wątroby i wielu innych narządów, gdzie pełnią funkcje cytoprotekcyjne (anty-apoptotyczną) lub proliferacyjną (mitogenną). Może to skutkować progresją w przypadku niektórych nowotworów podczas podażu pacjentom preparatów rhEpo [11].

Receptor typu  $\beta$ cR, reaguje z różnymi ligandami, m.in. z interleukiną 3 i 5 oraz z CSF2 (granulocyte – macrophage stimulating factor). Pełni więc rolę plejotropową w czasie różnych reakcji immunologicznych oraz w procesie hematopoezy. Jego możliwa interakcja z receptorem typu EPOR została niedawno odkryta – receptor  $\beta$ cR może tworzyć z EPOR układ heterodimerski lub heterotrimeryczny [15]. Rola tego receptora w takim układzie nie jest dokładnie poznana, przypuszcza się jednak, iż może uruchamiać ścieżki sygnałowe inne niż szlak EPOR. Podejrzewa się możliwą rolę cytoprotekcyjną tego receptora [11].

Ostatnim omawianym receptorem, którego ligandem może być erytropoetyna jest receptor EPHB4. Receptor ten może odpowiadać za działanie neowaskularne oraz stanowić czynnik oporności niektórych guzów na stosowane leczenie [16-17]. Jego białkowa domena może tworzyć połączenia typu EPOR-EPHB4, EPOR-EPOR oraz EPHB4-EPHB4 [15]. Receptory tego typu uruchamiają szlak kinaz tyrozynowych [11].

Interesującym zjawiskiem jest współdziałanie EPOR z receptorem estrogenowym oraz działanie antagonistyczne z receptorem typu HER2 (human epidermal growth factor type 2-nabłonkowy czynnik wzrostu typu 2). W roku 2009 Larsson i wsp. wykazali, iż u pacjentek chorych na raka piersi przed menopauzą, poziom ekspresji EPOR miał znaczenie prognostyczne, jak i predykcyjne. W grupie pacjentek ER ujemnych (estrogen receptor) poziom ekspresji EPOR nie miał wpływu na długość RFS (recurrence-free survival-czas przeżycia wolny od nawrotu). U chorych ER(+) lub PR(+) (progesteron receptor) nieleczonych tamoksyfenem (lek z grupy selektywnych inhibitorów estrogenowych), wysoka ekspresja EPOR miała korzystny wpływ na RFS, podczas gdy u pacjentek leczonych tamoksyfenem okazała się niekorzystna. Istotny jest fakt, iż obie grupy badawcze nie otrzymywały preparatów ESAs [18]. Z kolei, Liang i wsp. w roku 2010 dowiedli antagonizmu działania między EPOR a HER2. Badając ustalone linie komórkowe raka piersi autorzy stwierdzili w przeważającej większości z nich jednoczesną ekspresję EPOR i HER2. Zastosowanie trastuzumabu (przeciwciała anti-HER2) na komórki EPOR+/HER2+, powodowało zahamowanie aktywacji dwóch głównych szlaków sygnałowych przez HER2 – sygnału PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine kinase) oraz szlaku kinaz APK.

Jeżeli wspomnianym komórkom jednocześnie z herceptyną podano rhEpo, to aktywność tych szlaków (a więc działanie promitotyczne), została przywrócona. Badania *in vitro* potwierdziły również działanie rhEpo sprzyjające ruchliwości i inwazyjności komórek wcześniej potraktowanych trastuzumabem. Hipoteza ta została potwierdzona *in vivo* w badaniach na myszach – wzrost guzów sutka u myszy był hamowany przez trastuzumab, zaś włączenie rhEpo do leczenia w znacznym stopniu chroniło guzy przed jego działaniem [19].

### Wskazania do zastosowania ESAs w leczeniu niedokrwistości w przebiegu nowotworów złośliwych

W przypadku niedokrwistości towarzyszącej nowotworom złośliwym, stosowanie rhEpo jest ograniczone wieloma warunkami. Według zarządzeń FDA (United States Food and Drug Administration) i EMA (European Medicines Agency), rhEPO można stosować wyłącznie u pacjentów, u których niedokrwistość została spowodowana przez stosowanie chemioterapii, a nie przez samą chorobę nowotworową [20]. Inne częste przyczyny niedokrwistości (np. niedobór żelaza, witaminy B12 czy kwasu foliowego), powinny zostać wyrównane. W tej grupie chorych, podawanie rhEpo można rozpoczynać tylko u pacjentów otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię paliatywną (np. opartą na związkach platyny) i tylko wówczas, gdy stężenie hemoglobiny obniżyło się u nich poniżej 10 g/dl. Podaż leków z tej grupy musi być wykonywana przez odpowiednio wyszkolony personel medyczny, po uprzednim poinformowaniu pacjenta o możliwym ryzyku związanym z tego rodzaju terapią [20].

Niektórzy autorzy sugerują, iż korzystnymi czynnikami prognostycznymi w zakresie skuteczności leczenia pacjentów onkologicznych w czasie leczenia paliatywnego nowotworu złośliwego, są niskie wyjściowe stężenia endogennej Epo w surowicy pacjenta ( $<100$  j./l przy normie 5-30 j./l) i zachowana czynność krwiotwórcza szpiku (liczba trombocytów  $>100 \times 10^9/l$ ) [21-22].

Dawkowanie ESAs zależy od rodzaju preparatu rhEpo. Według europejskich standardów (ESMO – European Society for Medical Oncology), dopuszczone preparaty zarejestrowane w rozpoznaniach nowotworowych to epoetyna  $\alpha$ , epoetyna  $\beta$  oraz darbepoetyna  $\alpha$  [24]. Szczegółowe dawkowanie zależy od rodzaju nowotworu (lity lub hematologiczny) oraz

rodzaju preparatu (tabela 4). Niektóre z preparatów rhEpo, dopuszczone do terapii pacjentów onkologicznych na terenie Europy np. epoetyna  $\beta$ , nie są dopuszczone do stosowania w celach terapeutycznych w Stanach Zjednoczonych [24], inne, tj. epoetyna  $\alpha$  i darbepoetyna  $\alpha$  mają zastosowanie jedynie w terapii nowotworów hematologicznych i dopuszczone jest w ich przypadku inne dawkowanie [24]. Stosowanie rhEpo w terapii niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych jest kontrowersyjne, lepsza skuteczność w terapii MDS jest osiągana w kombinacji terapii rhEpo+ G-CSF [24] – daje to ok. 35% skuteczność w porównaniu do 10% skuteczności stosowania samych ESAs w przebiegu MDS. Możliwe czynniki predykcyjne i wskazania do terapii niedokrwistości w tym rozpoznaniu to niskie ryzyko mielodysplazji (typ MDS RA- Myelodysplastic Syndrome Refractory Anemia: i RARS-Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts) oraz wyjściowy poziom endogennej Epo poniżej 500 j./l [24].

### W jaki sposób monitorować i kiedy zaprzestać stosowanie ESAs?

Głównym wskazaniem do zaprzestania podaży rhEpo i jej pochodnych jest zakończenie terapii przeciwnowotworowej lub osiągnięcie poziomu hemoglobiny powyżej 12 g/dl [20]. Według rekomendacji ASCO/ASH (American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology) sugeruje się również zaprzestanie podaży ESAs w sytuacji, gdy po 8 tygodniach stosowania leku nie osiągnięto efektu terapeutycznego w postaci wzrostu pożądanego stężenia hemoglobiny [25]. Jeżeli w międzyczasie występuje konieczność transfuzji KKCz (koncentrat krwinek czerwonych) i/lub innych preparatów krwiopochodnych, nie stanowi to argumentu do przerywania podaży ESAs [25]. Trwają dyskusje nad zasadnością stosowania preparatów żelaza równocześnie z rhEpo. Większość badaczy uważa, że stosowanie doustnych preparatów nie daje satysfakcjonującej odpowiedzi w przebiegu równoczesnej podaży preparatów erytropoetyny. Z drugiej strony, istnieją liczne doniesienia o satysfakcjonującej reakcji terapeutycznej na dożylną podaż żelaza, równoczesną ze stosowaniem ESAs [26-28].

Według polskich rekomendacji, przy ocenie skuteczności leczenia preparatami erytropoetyny, bierze się przede wszystkim pod uwagę wzrost liczby retikulocytów po 2-4 tygodniach oraz wzrost stężenia Hb o ok. 1-2 g/dl po

4 tygodniach [26, 29]. Osiągnięcie stężenia hemoglobiny 12 g/dl, zazwyczaj następuje po ok. 2-4 miesiącach leczenia [29]. Przed rozpoczęciem leczenia, a także w trakcie jego trwania, należy zlecić podstawowe badania układu hematopoety tj. morfologię krwi obwodowej z oznaczeniem liczby retikulocytów oraz wskaźniki gospodarki żelazem [29]. Stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu oraz liczbę erytrocytów należy kontrolować w odstępie 1-2 tygodni do czasu ustalenia odpowiedniej dawki. Po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny zalecany odstęp to 4-6 tygodni, zaś po jego ustabilizowaniu – co 3 miesiące [29]. Pierwsze oznaczenie liczby retikulocytów należy przeprowadzić po 2 tygodniach, a następnie po upływie 3 miesięcy [29].

### Ryzyko związane ze stosowaniem ESAs w trakcie leczenia nowotworów złośliwych

Działanie erytropoetyny ma charakter plejotropowy, tak więc podlegają jej również komórki nowotworowe. Główne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem preparatów rekombinowanej erytropoetyny, wiąże się z potencjalnym pro-mitotycznym i anty-apoptotycznym działaniem rhEpo i podobnych preparatów.

Ekspresja Epo oraz jej receptora – EPOR, ma miejsce w bardzo wielu nowotworach różnego pochodzenia [20]. Układ EPO/EPOR jest aktywny w wielu klonach nowotworowych i może powodować zmiany w molekularnych szlakach sygnałowych oraz stymulować wzrost, przeżywalność i zdolność do tworzenia przerzutów. Dla przykładu, w przypadku raka piersi odkryto działanie pozytywne Epo na wzrost

komórek macierzysto-podobnych w masie tkankowej tego nowotworu, co powodowało znaczny wzrost oporności na stosowane leczenie [30]. Istotne jest również bez wątpienia omówione wcześniej działanie agonistyczne z receptorem estrogenowym i antagonistyczne z receptorem HER2 [11, 20]. W ten sposób, endogenna Epo i jej syntetyczne odpowiedniki, mogą również zwiększać oporność komórek nowotworowych na działanie hormonoterapii tamoksyfenem oraz immunoterapii trastuzumabem (przeciwciałem anty HER-2). Obserwowano również konstytutywny wzrost ekspresji EPOR w komórkach raka piersi, wzrastający wraz z progresją i zaawansowaniem choroby, co pogarszało ogólne rokowanie [31-32].

Wzrost w przypadku niektórych nowotworów może być regulowany przez Epo zarówno w przypadku guzów EPOR (+) jak i EPOR (-). Tankiewicz – Kwedło i wsp. w pracy badawczej poświęconej reakcji na działanie EPOR na zwierzęcym modelu raka jelita grubego, dowiedli, iż erytropoetyna oraz wysoki stopień ekspresji EPOR, znacznie przyspieszają wzrost i progresję guza na drodze swoich promitotycznych i neowaskularnych działań. Zgodnie z osiągniętymi przez badaczy wynikami in vivo, sama erytropoetyna przyspieszała karcynogenezę na drodze wzrostu ekspresji EPOR i FLT-1 (gene encodes a member of the vascular endothelial growth factor receptor family) (innymi słowami, obecność Epo indukowała ekspresję EPOR i FLT-1-). W związku z tym, wspomniani autorzy nie zalecali stosowania preparatów rhEpo o u pacjentów z wykrytym rakiem jelita grubego, nawet w przypadku możliwego ujemnego statusu receptora EPOR na powierzchni komórek guza [33].

**Tab. 4.** Zalecane dawki różnych preparatów rhEpo, w leczeniu CRA/CIA [24]

Rodzaj rhEpo	Dopuszczalne w Europie dawki (wg ESMO) przeznaczone do iniekcji podskórnych	
	w leczeniu guzów litych	w leczeniu hematologicznym
Epoetyna $\alpha$	150 j./kg m.c., 3x/tydz. (dawka nasycająca 300 j./kg m.c.) lub 450 j./kg m.c. 1x/tydz.	150 j./kg m.c., 3x/tydz. (dawka nasycająca 300 j./kg m.c.) lub 450 j./kg m.c. 1x/tydz.
Epoetyna $\beta$	150 j./kg m.c. 1x/tydz. (dawka nasycająca 300 j./kg m.c. 3x/tydz.)	450 j./kg m.c. 1x/tydz. (dawka nasycająca 900 j./kg m.c. 1x/tydz. lub 30000 j. 1x/tydz.)
Darbepoetyna $\alpha$	2,25 $\mu$ g/kg m.c. 1x/tydz. (dawka nasycająca 4,5 $\mu$ g/kg m.c. 1x/tydz. lub co 3 tygodnie)	Brak zaleceń co do stosowania

ang. CRA – cancer related anemia; CIA – chemotherapy induced anemia; ESMO – European Society for Medical Oncology

Związek między progresją nowotworu a stosowaniem rhEpo został również potwierdzony w niektórych badaniach, dotyczących progresji raka stercza. Poza zwiększeniem oporności komórek przerzutowych nowotworu, związanym z up-regulacją przez Epo szlaków sygnałowych Akt, Erk i Bcl-xL, potwierdzono, iż Epo bierze udział w tworzeniu niszy szpiku kostnego, co sprzyja tworzeniu przerzutów do kości oraz przebudowie szpiku na drodze różnicowania komórek w kierunku osteoblastów (co może mieć związek z osteosklerotycznym charakterem przerzutów w przypadku niektórych nowotworów) [34].

Część badań potwierdziła potencjalną skuteczność stosowania rhEpo jako leczenia przyczynowego niektórych nowotworów. Vatsveen i wsp. dowiedli, iż po zastosowaniu rhEPO na linii komórkowe szpiczaka *in vitro*, można zahamować ich wzrost poprzez reakcję z EPOR powodującą następczą fosforylację JAK-2 i ERK-1/2 i zaprogramowaną apoptozę. Zmniejszenie ekspresji EPOR na powierzchni badanych linii komórkowych zmniejszało stopień fosforylacji JAK-2 i ERK-1/2. Wnioski te potwierdzone były czterema innymi badaniami klinicznymi, sugerującymi iż wysokie poziomy ekspresji EPOR w mRNA były związane z dłuższymi ogólnymi przeżyciami w grupie chorych na szpiczaka mnogiego [35]. Innym przykładem rozbieżności co do bezpieczeństwa stosowania ESAs u pacjentów onkologicznych są wyniki badaczy z laboratoriów firmy Amgen (głównego producenta ESAs na rynku amerykańskim). Na podstawie wyników badania 209 linii komórkowych, reprezentujących 16 różnych typów nowotworów, badacze ci stwierdzili bardzo niski poziom ekspresji zarówno Epo jak i EPOR, a także określili wykryty w niskim mianie układ EPO/EPOR jako niefunkcjonalny. Dlatego też, preparaty rhEPO miałyby stymulować przede wszystkim wzrost komórek progenitorowych erytrocytów, nie wpływając na komórki nowotworu [36-38].

W roku 2010, FDA opublikowała „czarną listę” chorób nowotworowych, w przebiegu których udało się wykazać klinicznie niekorzystne działanie ESAs. Należy do nich rak piersi, nowotwory głowy i szyi, rak szyjki macicy, niedrobnokomórkowy rak płuca oraz białaczki [20, 39]. Dowiedziono, iż stosowanie ESAs w leczeniu CRA oraz niedokrwistości spowodowanej chemioterapią (ang. CIA – chemotherapy induced anaemia), może w przypadku wielu nowotworów zmniejszać odsetki 5-letnich przeżyć, skracać całkowite przeżycia (ang. OS

- overall survival) oraz przyspieszać progresję i tworzenie się ognisk przerzutowych nowotworów złośliwych (skrót DFS – ang. disease free survival). Przyczyny tego stanu rzeczy są złożone, i budzą wiele kontrowersji po dziś dzień, czego skutkiem są wprowadzone przez FDA ograniczenia w stosowaniu ESAs w leczeniu CIA. Jednakże, zasadność tych ograniczeń jest wciąż podważana z uwagi na rozbieżności uzyskiwanych wyników, które są bardzo silnie uzależnione od źródła otrzymywanych badanych linii komórkowych i przyjętych układów eksperymentalnych, specyficznych dla każdego laboratorium [20].

## PODSUMOWANIE

Stosowanie preparatów syntetycznej erytropoetyny (ESAs) w zakresie leczenia uzupełniającego nowotworów złośliwych wciąż stanowi przedmiot kontrowersji. Z jednej strony, korekcja anemii przy użyciu preparatów ESAs najczęściej daje szybki i długotrwały efekt, nie stanowiąc poziomu ryzyka porównywalnego do transfuzji preparatów krwiopochodnych. Jednak, dowiedziono działanie promitogenne, antyapoptotyczne i neowaskularne różnych typów receptorów, dla których Epo jest potencjalnym ligandem.

W związku z tym, niektórzy badacze postulują wybiórcze oznaczenie ekspresji EPOR w czasie diagnostyki immunohistochemicznej niektórych nowotworów złośliwych [11, 20] lub identyfikację różnych podtypów szlaków sygnałowych, które uruchamiają receptory dla Epo, i selektywne wyłączenie tych reakcji, które mogłyby decydować o oporności nowotworów na leczenie i o zwiększonym ryzyku progresji [40]. Z uwagi na częsty problem niedokrwistości typu CRA i CIA u pacjentów onkologicznych, jest to problem wart dalszych badań. Główną korzyścią możliwą w ten sposób do uzyskania jest obniżenie ryzyka powikłań, związanych z częstymi przetoczeniami u chorych koncentratów krwinek czerwonych. Kolejnym ważnym atutem byłoby zwiększenie subiektywnej oceny jakości życia (ang. QOL – quality of life), związanej z brakiem odczuwalnych objawów niedokrwistości.

Obniżenie zapotrzebowania na produkty krwiopochodne (przede wszystkim koncentrat krwinek czerwonych), oznaczałoby znaczne zmniejszenie kosztów leczenia onkologicznego i internistycznego u pacjentów leczonych radykalnie – jeżeli po poznaniu czynników predykcyjnych, stosowanie ESAs zostałoby uznane za

bezpieczne w wybranych grupach pacjentów leczonych z taką intencją. Jak dotąd jednak, stosowanie preparatów rHepo i pochodnych jest

wciąż bardzo restrykcyjne u chorych na nowotwory złośliwe, i wymaga wielu lat obserwacji i badań, również na modelach zwierzęcych.

- Gołąb J, Jakóbskiak M, Firczuk M. Cytokiny. W: Gołąb J, Jakóbskiak M, Lasek W i wsp. (red.) Immunologia – nowe wydanie. Wyd. 6 Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2012, s. 179.
- Adamson JW. The story of Erythropoietin. W: Kaushansky K, Berliner N (red.) 50 Years in Hematology – Research That Revolutionized Patients Care. Wyd. 1 Washington: American Society of Hematology; 2008, s. 6-7.
- Winczura P, Jassem J. Rekombinowana ludzka erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory: nadzieje i zagrożenia. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2007; 3: 198-203.
- De Benoist B, McLean E, Egli I i wsp. (red.) Worldwide Prevalence of Anaemia 1993- 2005. World Health Organization; 2008, s. 4.
- McLean E, Cogswell M, Egli I i wsp. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. *Public Health Nutr* 2009; 12:444-454.
- Kukielka A, Iwaszczyszyn J. Anemia w terminalnym okresie choroby nowotworowej – alternatywy postępowania [artykuł online]. Dostępny pod adresem <http://docplayer.pl/4673748-Anemia-w-terminalnym-okresie-choroby-nowotworowej-alternatywy-postepowania.html>
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK i wsp. (red. pol. Buczek W.) Farmakologia i toksykologia – podręcznik. Wyd. 2 pol. popr. i uzup. Wrocław: MedPharm Polska; 2010, s. 521-522.
- Bradner JE. Niedokrwistość. W: Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL (red. pol. Perek D.) Harrison – Onkologia. Wyd.1 Lublin: Czelej; 2009, s. 102-103.
- Cersosimo RJ, Jacobson DR. Epoetin Alfa Versus Darbepoetin Alfa in Chemotherapy-Related Anemia. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 58-65.
- Evens AM, Bennett CL, Luminari S. Epoetin-induced pure red-cell aplasia (PRCA): preliminary results from the research on adverse drug events and reports (RADAR) group. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:481-489.
- Debeljak N, Solár P, Sytkowski AJ. Erythropoietin and cancer: the unintended consequences of anemia correction. *Front Immunol* 2014; 5:563, 1-11
- Debeljak N, Sytkowski AJ. EpoR: Basic Sequence: Mouse. *UCSD NatureMoleculePages* [źródło online] 2007 Sep [cytowany 2017.03.19]. Dostępny pod adresem <http://www.signaling-gateway.org/molecule/query;jsessionid=1c119c4a1c539958ae151ddcf08a3019b453c227974c93e47936c911e85907a9?afcsid=A000863&type=abstract>.
- Sytkowski AJ. Erythropoietin: Blood, Brain and Beyond. Weinheim: Wiley-VCH; 2004.
- Brines M, Grasso G, Fiordaliso F i wsp.: Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and Common beta-subunit heteroreceptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:14907-12.
- Jackson DB, Stein M, Voss H i wsp.: Tissue protective erythropoietin receptor (nepor) and methods of use. European Patent Application EP2492355A1 (2012).
- Kumar SR, Singh J, Xia Gi i wsp.: Receptor tyrosine kinase EphB4 is a survival factor in breast cancer. *AmJPathol* 2006; 169:279–293.
- Noren NK, Pasquale EB. Paradoxes of the EphB4 receptor in cancer. *CancerRes* 2007; 67:3994–3997.
- Larsson A-M, Jirstrom K, Fredlund E i wsp.: Erythropoietin receptor expression and correlation to tamoxifen response and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5552–5559.
- Liang K, Esteva FJ, Albarracin C i wsp.: Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell* 2010, 18: 423–435.
- Szenajch JM, Synowiec AE. Erythropoietin and drug resistance in breast and ovarian cancers. *Ginekol Pol* 2016; 87: 300-304.
- Kaszniak M, Robak T. Zastosowanie erytropoetyny w onkologii. *Współczesna Onkologia* 2002; (supl. II):12-18.
- Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R i wsp.: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma – a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675.
- Rizzo DJ, Lichtin AE, Woolf SH i wsp.: Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20:4083-4107.
- Greil R, Thodtman R, Roila F - ESMO Guidelines Working Group. Erythropoietins in cancer patients: ESMO Recommendations for use. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii113-5.
- American Society of Hematology. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008 1; 26:132-49.
- Rosti G, Petrini M, Bosi A i wsp.: Management of anaemia in oncohaematological patients treated with biosimilar epoetin alfa: results of an Italian observational, retrospective study. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9:22-32.
- Aapro M, Abraham I, Bokemeyer C i wsp.: The background and methodology of the Anaemia Cancer Treatment (A.C.T.) study: a global retrospective study of practice patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients and their congruence with evidence-based guidelines. *Support Care Cancer* 2008; 16: 193-200.
- Gafter-Gvili A, Steensma DP, Auerbach M. Should the ASCO/ASH Guidelines for the use of intravenous iron in cancer- and chemotherapy-induced anemia be updated? *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 657-64.
- Podolak-Dawidziak, M., Wojtukiewicz, M., Krzemieniecki K i wsp. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoetynę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2005; 1(3), 157-164.
- Todaro M, Turdo A, Bartucci M i wsp.: Erythropoietin activates cell survival pathways in breast cancer stem-like cells to protect them from chemotherapy. *Cancer Res* 2013, 73: 6393–6400.
- Acis G, Acis P, Beckwith SM i wsp.: Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001, 61: 3561–3565.
- Pelekanou V, Kampa M, Kafousi M i wsp.: Erythropoietin and its receptor in breast cancer: correlation with steroid receptors and outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2016-23.
- Tankiewicz-Kwedlo A, Hermanowicz J, Surazynski A i wsp.: Erythropoietin accelerates tumor growth through increase of erythropoietin receptor (EpoR) as well as by the stimulation of angiogenesis in DLD-1 and Ht-29 xenografts. *Mol Cell Biochem* 2016; 421:1-18.



34. Decker AM, Jung Y, Cackowski F i wsp.: The role of hematopoietic stem cell niche in prostate cancer bone metastasis. *J Bone Oncol* 2016 19; 5: 117-120.
  35. Våtsveen TK, Sponaas AM, Tian E, i wsp.: Erythropoietin (EPO)-receptor signaling induces cell death of primary myeloma cells in vitro. *J Hematol Oncol* 2016 31; 9:75.
  36. Elliott S, Busse L, Bass MB i wsp.: Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006, 107: 1892–1895.
  37. Swift S, Ellison AR, Kassner P i wsp.: Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010, 115: 4254–4263.
  38. Elliott S, Swift S, Busse L i wsp.: Epo receptors are not detectable in primary human tumor tissue samples. *PLoS One* 2013, 8:e68083.
  39. FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers > Information on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp) [cytowany 2017.103.19]; Dostępny pod adresem URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109375.htm>.
  40. Merkle R, Steiert B, Salopiata F i wsp.: Identification of cell type-specific differences in erythropoietin receptor signaling in primary erythroid and lung cancer cells. *PLoS Comput Biol* 2016; 12:e1005049.
-