

Súčasná odporúčania v liečbe anémie u pacientov s nehematologickým nádorovým ochorením a anémie navodenej protinádorovou liečbou

MUDr. Štefánia Lišková

Národný onkologický ústav, Bratislava

Anémia je veľmi častá komplikácia u pacientov s nádorovým ochorením a zároveň nepriaznivý prognostický faktor prežívania týchto pacientov. Jednou z možností ovplyvnenia anémie pri nádorovom ochorení je použitie erytropoézu stimulujúcich rastových faktorov (ESA). Ich použitie je však stále kontroverzné. Cieľom tohto článku je zamerať sa na využitie erythropoetínov v liečbe anémie u pacientov s nehematologickým nádorovým ochorením a protinádorovou liečbou navodenej anémie a bližšie rozobrať niektoré sporné otázky v súvislosti s touto liečbou.

Kľúčové slová: anémia, protinádorová liečba, chemoterapia.

Current recommendations for the treatment of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of patients with non-hematologic cancer and cancer treatment-induced anemia

Anemia is a common complication in patients with malignancy and also a negative prognostic factor for survival. One of the possible treatment options of cancer-related anemia is the use of erythropoiesis-stimulating growth factors (ESA). However, use of these agents in patients with cancer has become controversial. The aim of this article is to focus on the use of erythropoiesis-stimulating growth factors in the treatment of anemia in patients with non-hematologic cancer and cancer treatment-induced anemia and discuss some of the more contentious issues in the context of this treatment.

Key words: erythropoiesis-stimulating growth factors, anemia, chemotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(5): 310–312

Úvod

Anémia je veľmi častá komplikácia u pacientov s nádorovým ochorením. Zhoršuje pacientov funkčný stav, znižuje fyziologické rezervy organizmu, spôsobuje únavu. Je zároveň nepriaznivý prognostický faktor. Príčiny anémie pri nádorovom ochorení môžu byť rôzne. Môže ju spôsobovať ochorenie samotné (napríklad tvorba cytokínov IL-1, INF-gama, TNF ako reakcia na zápal, infiltrácia kostnej drene, krvné straty, renálne poškodenie, hemolýza, nutričný deficit), no môže sa na nej podieľať aj myelosupresívny účinok chemoterapie a rádioterapie. Jej vážnosť závisí od typu nádoru, typu chemoterapie, ako aj celkového stavu pacienta. Existuje viacero možností ovplyvnenia anémie pri nádorovom ochorení. Je to predovšetkým liečba samotného nádorového ochorenia, transfúzie erytrocytov a použitie erytropoézu stimulujúcich rastových faktorov (ESA). V tomto článku sa zameriame na využitie erythropoetínov v liečbe anémie pacientov s nehematologickým nádorovým ochorením a protinádorovou liečbou navodenej anémie a riziká spojené s touto liečbou.

Erytropoézu stimulujúce rastové faktory (ESA)

Erytropoézu stimulujúce rastové faktory (ESA) sa využívali predovšetkým v liečbe pacientov s chronickým zlyhaním obličiek. Neskôr sa preukázala ich

účinnosť v liečbe anémie aj u pacientov s nádorovým ochorením a anémiou navodenou protinádorovou liečbou. Rastové faktory erytropoézy sú glykoproteíny, ktoré stimulujú tvorbu erytrocytov z prekursorov kmeňových buniek, pôsobia ako faktor stimulujúci ich mitózu a diferenciáciu. Patria medzi ne epoetín alfa, epoetín beta a darbepoetín alfa.

Vstupné kritériá na použitie ESA

Pacienti, u ktorých zvažujeme použitie ESA, by mali spĺňať nasledujúce kritériá. Malo by ísť len o pacientov liečených chemoterapiou, pričom anémia by mala byť symptomatická. Vstupná hodnota sérového hemoglobínu by mala byť menej ako 100 g/l (1, 2). Pred začatím liečby ESA by sme mali stanoviť hladinu sérového železa, feritínu a satu-

ráciu transferínu železom. Vo väčšine prípadov hodnoty feritínu v sére klesajú súčasne so zvýšením celkového objemu cirkulujúcej krvi. Na dosiahnutie optimálnej odpovede na liečbu ESA je nevyhnutné zabezpečiť primerané zásoby železa v organizme. Preto sa odporúča substitúcia železa v dávke 200 – 300 mg denne všetkým pacientom s onkologickým ochorením, ktorých saturácia transferínu je nižšia ako 20 % a hladina feritínu v sére je nižšia ako 100 ng/ml (3). Taktiež je pred začatím liečby ESA nutné vylúčiť všetky ostatné príčiny anémie, ako napríklad krvácanie, hemolýzu, nutričný deficit (železa, B₁₂, folátov), v prípade ich prítomnosti realizovať liečbu týchto príčin. Zároveň je nevyhnutné veľmi podrobne prebrať s pacientom všetky výhody, ako aj riziká spojené s liečbou ESA.

Tabuľka 1. ESA verus transfúzie u pacientov s anémiou pri nádorovej chorobe spôsobenej chemoterapiou

	ESA	Transfúzie erytrocytov
Riziká	■ Trombo-vaskulárne príhody† ■ Potenciálne zníženie prežívania†	■ Transfúzne reakcie* ■ Cirkulačné preťaženie ■ Vírusové infekcie• ■ Preťaženie železom ■ Potransfúzne reakcie
Výhody	■ Pozvoľné zvýšenie HB/Hct ■ Zlepšenie príznakov anémie ■ Zrušenie potreby transfúzií u niektorých pacientov	■ Rýchle zvýšenie HB/Hct ■ Zlepšenie príznakov anémie

Vysvetlivky:

• Hepatitída B, Hepatitída C, HIV

† V štúdiách, kde cieľový hemoglobín bol > 12 g/dL

Δ v priemere 1 jednotka na osobu

ESA verzus transfúzie erytrocytov

V liečbe pacientov s anémiou pri nádorovej chorobe spôsobenej chemoterapiou vedie podávanie ESA k zníženiu potreby podania transfúzií erytrocytov. V rozsiahlej metaanalýze 57 štúdií u 9 353 pacientov bolo preukázané, že použitie ESA signifikantne znižuje potrebu transfúzií (relatívne riziko [RR] = 0,64, 95 % CI = 0,60 do 0,68) (4, 5). V ďalšej metaanalýze 22 štúdií u 4 307 pacientov sa ukázalo, že použitie ESA zlepšuje hematologickú odpoveď (RR = 3,43, 95 % CI = 3,07 do 3,84), pričom hematologická odpoveď je definovaná ako zvýšenie hladiny hemoglobínu (Hg) o 20 g/l v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávajú ESA (4, 5). Zvýšenie hladiny hemoglobínu/hematokritu (HB/Hct) je však pozvoľné v priebehu týždňov, respektíve mesiacov, preto by sme mali brať do úvahy pri zvažovaní liečby ESA aj očakávanú dĺžku prežívania pacientov. Pri potrebe rýchlej úpravy symptómov spojených s anémiou existuje stále možnosť využitia transfúzií erytrocytov. V súčasnosti je podanie transfúzie spojené s omnoho nižším rizikom prenosu infekcie (HIV, hepatitída B, C) ako aj potransfúzných reakcií ako v minulosti. Treba však mať na pamäti, že každá jednotka transfundovaných erytrocytov obsahuje 200 až 250 mg železa, a keďže organizmus nemá fyziologický mechanizmus na elimináciu železa, môže pri nadmernom podávaní transfúzií dôjsť k preťaženiu organizmu železom. V neposlednom rade treba zvažovať aj relatívne vyššiu cenu použitia ESA v porovnaní s transfúziami erytrocytov. Výhody ako aj riziká použitia ESA v porovnaní s transfúziami erytrocytov u pacientov s anémiou pri nádorovej chorobe spôsobenej chemoterapiou sú uvedené v tabuľke č. 1.

Riziko venózných tromboembolických príhod (VTE) v súvislosti s liečbou ESA

Pomerne často diskutovanou otázkou v súvislosti s liečbou ESA predstavuje potenciálne riziko vzniku tromboembolických príhod u týchto pacientov. Metaanalýza 35 štúdií u 6 759 pacientov preukázala zvýšené relatívne riziko venózných tromboembolických príhod pri použití ESA (RR = 1,67, 95 % CI = 1,35 do 2,06) (6, 7). V súčasnosti však nie je jasná korelácia medzi hladinou Hg, ktorá vyvoláva VTE a incidenciou VTE príhod. Avšak v prípade iniciálnej hladiny Hg nad 100 g/l a konečnej hladiny Hg nad 130 g/l bolo pozorované zvýšené riziko VTE (6, 7). V štúdiách však neboli presne definované špecifické rizikové faktory tromboembolizmu. Napriek tomu by sme mali byť opatrní pri po-

užití ESA predovšetkým pri kombinovanej liečbe s liekmi zvyšujúcimi trombogénny stav alebo pri pacientoch s vysokým rizikom vzniku tromboembolických príhod.

Prežívanie a ovplyvnenie nádorového ochorenia pri liečbe ESA

Ďalšou dôležitou otázkou v súvislosti s použitím ESA je vplyv na prežívanie a ovplyvnenie samotnej nádorovej choroby. Na základe metaanalýzy 13 933 pacientov s onkologickým ochorením v 53 štúdiách sa zistilo, že ESA signifikantne zvyšuje mortalitu počas štúdie o 17 % ako aj celkovú mortalitu o 6 % (95 % CI 0 do 12 %) (8, 9). Ak sa však z analýzy vyčlenili iba pacienti dostávajúci chemoterapiu, bol len naznačený trend k zhoršeniu mortality v priebehu štúdie na 10 % a celkovej mortality na 4 % (95 % CI 3 – 11 %), čo však nebolo štatisticky signifikantné. Dané pozorovania boli potvrdené aj v iných metaanalýzách (10). Na základe týchto výsledkov podľa odporúčaní Americkej spoločnosti pre hematológiu/Americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu 2010 (ASH/ASCO 2010) by pacienti, ktorí nie sú liečení chemoterapiou, nemali dostávať ESA. U pacientov liečených chemoterapiou so sérovou hodnotou hemoglobínu menej ako 100 g/l nebolo riziko skráteného prežívania a horšej kontroly nádoru ani potvrdené, ani vyvrátené. U pacientov s hodnotou hemoglobínu medzi 100 – 120 g/l, treba veľmi zvažovať riziká verus benefit a prihliadať aj na želanie pacienta.

Ovplyvnenie kvality života liečbou ESA

Ovplyvnenie kvality života (QoL) použitím ESA je rovnako často diskutovanou témou. Dosiaľ nebola vykonaná žiadna štúdia zaoberajúca sa len týmto aspektom. Kvalita života je ovplyvnená nielen úrovňou hladiny hemoglobínu, ale aj inými faktormi (t. j. aktivita nádorovej choroby, protinádorová liečba, bolesť a psychologický stav). Úprava anémie môže zmierňovať symptómy spojené s anémiou, ako je napríklad slabosť, ale neovplyvní dramaticky celkovú kvalitu života pacientov s nádorovými ochoreniami. Jednotlivé štúdie posudzujú zlepšenie QoL iba v súvislosti s úpravou anémie, ale nie komplexne.

Intencia použitia ESA

Vakej intencii by mali byť ESA použité, zostáva stále kontroverzné. Najnovšie odporúčania z ASCO/ASH 2010 nerozlišujú medzi adjuvantnou a paliatívnou intenciou. FDA nemá k tejto otázke jednoznačné stanovisko. V minulosti sa neodporúčalo použitie ESA v adjuvantnej liečbe. Vychádzalo sa

z údajov randomizovaných štúdií, kde sa potvrdili horšie výsledky u pacientov s včasným, potenciálne vyliečiteľným karcinómom prsníka, karcinómom hlavy a krku a karcinómom krčka maternice (11). Vo všetkých týchto štúdiách však bola cieľová hladina sérového hemoglobínu viac ako 120 g/l. Navyše neexistuje žiadna štúdia, ktorá by porovnávala použitie ESA v súvislosti s intenciou chemoterapie. Pacienti musia byť dôkladne informovaní pred začatím liečby o všetkých rizikách spojených s liečbou ESA a samotnú indikáciu liečby ESA je potrebné zvažovať veľmi dôkladne a individuálne u každého pacienta.

Záver – indikácie liečby ESA v liečbe anémie u pacientov s nehematologickým nádorovým ochorením a protinádorovou liečbou navodenej anémie

Liečba pomocou ESA nie je indikovaná u pacientov so solidnými nádormi, ktorí nie sú liečení chemoterapiou (podľa odporúčaní FDA ako aj ASCO/ASH 2010 zvyšuje mortalitu, ak sa použije u pacientov s hemoglobínom viac ako 120 g/l). Ich použitie je vhodné u pacientov s nehematologickými malignitami na liečbu anémie vyvolanej chemoterapiou, pričom anémia by mala byť symptomatická. Pred začatím liečby ESA musia byť vylúčené všetky ostatné možné príčiny anémie (krvácanie, hemolýza, nutričný deficit -Fe, B₁₂, kyseliny listovej). Počiatočná hodnota hladiny hemoglobínu by mala byť menej ako 100 g/l. Pri hodnotách sérového hemoglobínu medzi 100 a 120 g/l použitie ESA závisí od klinického stavu pacienta, zhodnotenia rizík a výhod použitia ESA a preferencie pacienta. Pri sérových hodnotách hemoglobínu nad 120 g/l sa podanie ESA neodporúča. Optimálna cieľová hladina hemoglobínu nie je presne stanovená, závisí od pacienta a jeho klinického stavu, no cieľová hladina by mala dosiahnuť najnižšiu hranicu, pri ktorej už nie je potrebná hemosubstitúcia. Liečba ESA by sa mala prerušiť, ak pacienti neodpovedajú na liečbu v priebehu 6 – 8 týždňov (t. j. nárast hemoglobínu menej ako 10 – 20 g/l, alebo nedôjde k žiadnemu zníženiu potreby transfúzií). Ak aj pacient spĺňa kritériá na začatie liečby pomocou ESA, vždy je nevyhnutné veľmi podrobne zvážiť potenciálne riziká a výhody použitia ESA v porovnaní s transfúziami erytrocytov a predovšetkým pacienta informovať. Zároveň je dôležité dôsledne zvažovať rizikové faktory na vznik venózneho tromboembolizmu (anamnéza trombózy, chirurgického výkonu, imobilizácia, liečba kortikosteroidmi). Otázka použitia ESA ako adjuvantnej liečby, respektíve v paliatívnej intencii je stále kontroverzná.

Literatúra

1. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045.
2. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996.
3. Katodritou E, Zervas K, Terpos E, et al. Use of erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron for cancer and treatment-related anaemia: the need for predictors and indicators of effectiveness has not abated. *Br J Haematol* 2008; 142: 3.
4. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708.
5. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003407.
7. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204.
8. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914.
9. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E62.
10. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532.
11. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102: 301.
12. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, et al. Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck: Final outcome of the DAHANCA 10 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2009; 27(suppl): abstract 6007. Abstract available online at http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?vm-view=abst_detail_view&confID=65&abstractID=35348 (Accessed on March 26, 2012).

MUDr. Štefánia Lišková

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
stefania.liskova@nou.sk
