

Aktuality o preparátech stimulujících erytropoézu a klinických studiích v onkologii

Matti Aapro¹, Jerry L. Spivak²

¹Multidisciplinary Oncology Institute, Genolier, Switzerland

²Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

U onkologických pacientů, léčených chemoterapií, je velmi častý výskyt anémie. U těchto pacientů jsou při léčbě anémie účinné preparáty stimulující erytropoézu (ESA), avšak existuje možnost vyššího rizika trombovaskulárních příhod. V posledních randomizovaných klinických studiích byly dosaženy odlišné výsledky týkající se dopadu ESA na celkové přežití a mortalitu. V tomto přehledu je provedeno porovnání studií, uvádějících vyšší mortalitu spojenou s aplikací preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) a studií, které vyšší mortalitu spojenou s aplikací preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) neuvádějí. Tento přehled pojednává o aktuálním pohledu na léčbu anémie u pacientů s nádorovým onemocněním. Předběžné výsledky současné metaanalýzy nezávislých údajů o pacientech zaměřené na úmrtí během studie a celkové přežití u pacientů léčených chemoterapií (jediná onkologická populace, u které je v současné době indikována terapie preparáty stimulujícími erytropoézu (ESA)) neukazují statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů léčených preparáty stimulujícími erytropoézu (ESA) a kontrolními skupinami (riziko úmrtí během studie (HR): 1,10; 95% interval spolehlivosti (CI), 0,98–1,24; celková pravděpodobnost přežití: 1,04; 95% CI: 0,97–1,11, ve srovnání s kontrolní skupinou). V tomto článku jsou diskutovány možné příčiny, které by výsledky studie mohly ovlivnit. Neexistují přesvědčivé důkazy o tom, že by preparáty stimulující erytropoézu (ESA) stimulovaly růst tumorů. Preparáty stimulující erytropoézu (ESA) snižují potřebu transfuzí RBC, dosahují zvýšení hladiny hemoglobinu na cílové hodnoty a tento léčebný efekt preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) nemá průkazný dopad na celkové přežívání nebo mortalitu, pokud jsou preparáty stimulující erytropoézu (ESA) užívány podle aktuálních indikačních doporučení. Nicméně je na základě aktuálně dostupných údajů a metaanalýz nutno použití preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) pečlivě posuzovat z hlediska možného nebezpečí vyšší mortality.

Klíčová slova: anémie, preparáty stimulující erytropoézu, doporučení.

Update on Erythropoiesis-Stimulating Agents and Clinical Trials in Oncology

Anemia commonly occurs among cancer patients receiving chemotherapy. In these patients, erythropoiesisstimulating agents (ESAs) are effective in managing anemia but there is an increased risk for thrombovascular events. In more recent randomized clinical trials, there have been differing results regarding the impact of ESAs on overall survival and mortality. The balance between studies that show higher ESA-associated mortality and those that don't show ESA-associated mortality is examined in this review. This review discusses where we stand today on anemia management in cancer patients. Preliminary results from a recent independent patient data meta-analysis for on-study deaths and overall survival in patients receiving chemotherapy (the only oncology population for which ESA treatment is currently indicated) showed no statistically significant difference between the ESA and control groups (onstudy deaths hazard ratio [HR], 1.10; 95% confidence interval [CI], 0.98 –1.24; overall survival HR, 1.04; 95% CI, 0.97–1.11, compared with controls). Possible factors that could influence study results are discussed in this review. There are no convincing data to support ESA-induced tumor stimulation in patients. ESAs decrease RBC transfusion needs and sustain targeted hemoglobin levels, and this ESA response does not significantly impact overall survival or mortality when ESAs are used within guidelines and labeling. However, based on the currently available data and meta-analysis, the use of ESAs has to be carefully balanced against any possible risk for higher mortality.

Key words: anemia, erythropoiesis-stimulating agents, guidelines.

Onkologie 2010; 4(1): 32–39

Úvod

Anémie u onkologických pacientů je multifaktoriální a mezi pacienty léčených chemoterapií častá (1). Použití přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) snižuje počty chemoterapeuticky léčených pacientů, u kterých je nutná transfuze RBC (2–4). Při chemoterapiích indukované anémii (CIA), chronickém selhání ledvin a chirurgickém zákroku zvyšují nicméně preparáty stimulující erytropoézu (ESA) riziko trombovaskulárních příhod.

Údaje o poměru výhod a rizik jsou založeny na údajích kontrolovaných studií u > 12 000 pacientů. Mimo rozsah schválené indikace pro použití preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) (tj. ESA jsou indikovány pouze pro léčbu anémie rezultující z konkomitantní myelosupresivní chemoterapie, ESA nejsou indikovány pro pacienty léčené myelosupresivní terapií, pokud je předpokládáným výsledkem vyléčení, a aplikace ESA musí být přerušena po ukončení chemoterapie), existuje vyšší riziko mortality;

to však neplatí pro použití v rámci schválené indikace.

Nejpřesnější studie do současné doby (20010145-malobuněčný karcinom plic (SCLC), která byla provedena podle exaktních standardů, neprokázala vyšší mortalitu nebo progresi tumoru (5). Kromě toho není jasný vztah mezi expresí receptoru epoetinu a nádorové proliferací (6–9).

Potřeba vyhodnotit rizika a výhody produktů stimulujících erytropoézu (ESA) vedla ke svolání

četných regulačních setkání, včetně zasedání poradní komise o onkologických léčivech (ODAC) Amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2004 a zasedání dozorců rady v roce 2007, aktualizace směrnic Americké společnosti pro hematologii/Americké společnosti klinické onkologie a Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) v roce 2007, zasedání Bezpečnostního výboru pro léčebné výrobky pro humánní použití (CHMP) v říjnu 2007 a zasedání CHMP a Evropské lékařské agentury (EMA) v roce 2008; změně označování a harmonizace preparátů stimulujících erytropoézu (ESA), setkání poradního orgánu ODAC v březnu 2008, jednání Vědeckých poradních skupin/EMA 15. května 2008 a regulačních rozhodnutí v létě 2008. Se záměrem zlepšení přínosu a minimalizace rizika, instituce odpovědně za předpisy zúžily na základě aktualizovaných údajů indikace pro použití ESA.

Přehled současných klinických onkologických studií s ESA

Metaanalýzy jsou užitečné pro detekci vzácných jevů a i když nepředstavují náhradu řádně prováděných výzkumných studií, umožnily pokrok v různých oblastech onkologie. Mohou pomoci při vyhodnocování dat a ukázat nové oblasti pro další studie týkající se léčby anémie u pacientů s nádorovým onemocněním na chemoterapii pomocí ESA.

Přežívání a bezpečnost

Přehled metaanalýz preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) a jejich dopadů na přežití ukázal HR v Cochrane metaanalýze 1,08 ($n = 8\,167$ pacientů) a v aktualizované Cochrane metaanalýze 1,03 ($n = 9\,652$ pacientů), pro rozšířený soubor analýzy chemoterapií indukované anémie (CIA) 1,17 ($n = 4\,536$ pacientů) a pro studie aplikace pouze epoetinu alfa „podle Cochrane“ 1,17 ($n = 6\,918$ pacientů) (10). U posledních dvou metaanalýz se v analýzách s dlouhodobým sledováním snížilo riziko na 1,04, respektive 0,97 (10). HR = 1,00 neukazuje negativní dopad preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) na přežití a HR < 1,00 favorizuje ESA (10).

V metaanalýzách 12 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií použití epoetinu alfa společně jak podle doporučených indikací (on-label), tak i mimo schválené indikace, nebyly pozorovány negativní specifické signály pro přežívání nad rámec studií použití léku v off-label indikacích (3, 10–12). V těchto metaanalýzách pouze jedna studie (sledování přežívání při aplikaci erytropoetinu u karcinomu

prsu (BEST) předložila poměr rizika (HR), který signifikantně zvýhodňoval placebo. V těchto 12 studiích sledujících léčbu anémie bylo HR riziko 1,13 (95% interval spolehlivosti (CI), 0,95–1,34), avšak tento údaj zahrnoval i studie u pacientů, kteří nedostávali chemoterapii (studie H87-032, H87-014 a H87-015) a studie, ve kterých byla cílová hodnota Hb vyšší, než ukládají aktuální doporučení (BEST, N93-004).

V počáteční nezávislé analýze, kterou uveřejnil Bohlius a spol. (3), je uváděn celkový poměr rizika HR ve 42 studiích u 8 167 pacientů 1,08 (95% CI, 0,99–1,18) v neprospěch aplikace léčby ESA. Tento údaj však zahrnuje pacienty s nádorovým onemocněním se současnou chemoterapií i bez souběžné chemoterapie (3).

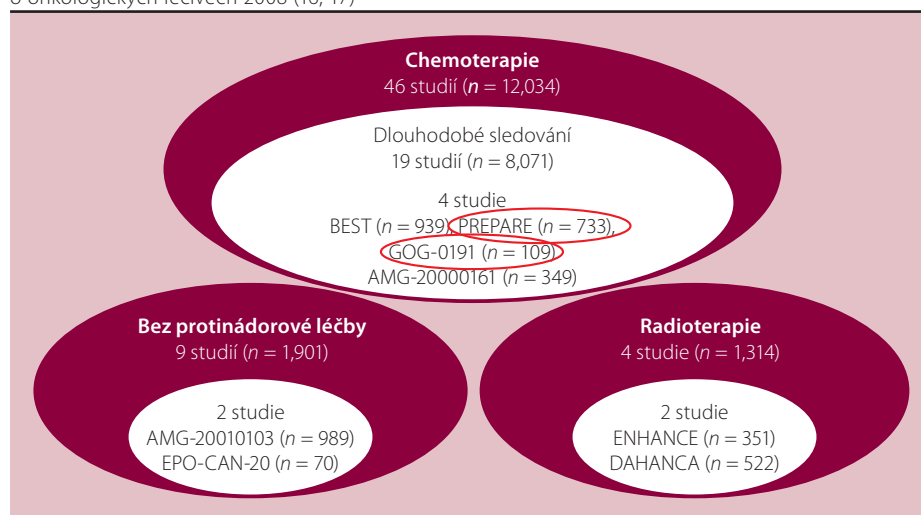
V jiné analýze, kterou předložila společnost Amgen americkému FDA, rozdělené na aplikaci podle indikačních kritérií a off-label, existují příznivější výsledky při aplikaci off-label u kontrolního ramena, zatímco aplikace on-label favorizuje ESA (11, 13). Modely fixních účinků a modely nahodilých účinků v této konkrétní metaanalýze poskytly pravděpodobnost podle Peta 1,03 (95% CI, 0,93–1,15) (11, 13). Tato metaanalýza zahrnovala 59 kontrolovaných studií ESA u 15 249 pacientů a rozdělovala pacienty do tří skupin: anémie vyvolané nádorovým onemocněním, nasazení radioterapie (RTx) a chemoterapií indukovaná anémie (CIA) (11, 13). Ve skupině, kde byla zahájena radioterapie, se objevily negativní signály u léčby nádorů hlavy a krku (H&N) ve studiích

s převážně neanemickými pacienty, léčenými radiační terapií bez chemoterapie (studie použití erytropoetinu při léčbě nádorů hlavy a krku (ENHANCE) a dánská skupinová studie léčby nádorů hlavy a krku (DAHANCA)) (11, 13). Tyto obavy jsou nyní dobře známé a vedly radiační onkology k vyloučení léčby erytropoetinem při stanovování standardů radiační terapie bez současné léčby chemoterapií.

V oblasti léčby chemoterapií indukované anémie (CIA) jsou nejaktuálnější studie, u nichž byla favorizována kontrolní ramena, studie gynekologické onkologické skupiny (GOG)-0191 u nádorů děložního čípku a studie PREPARE u neoadjuvantního karcinomu prsu (14, 15). GOG-0191 a PREPARE zkoumaly použití ESA u neanemických pacientů a/nebo s vysokou cílovou hladinou hemoglobinu (Hb) (> 13 g/dl) a podle našeho názoru nemohou být považovány za platné argumenty proti použití ESA. Cílem studie GOG-0191 bylo udržení hladiny Hb u pacientek s nádorem děložního čípku, léčených chemoradioterapií, na úrovni ≥ 13 g/dl (14). Studie GOG-0191 byla zkrácená studie a Mantel-Coxův test negativního účinku epoetinu na celkové přežití ve srovnání s kontrolní skupinou (bez epoetinu) uvedl hodnotu $p = 0,44$, která nebyla statisticky významná (riziko HR, 1,28; 95% CI, 0,68–2,42) (14).

Ve studii PREPARE u pacientek s neoadjuvantními nádory prsu, které nebyly anemické, byla provedena původně neplánovaná před-

Obrázek 1. Souhrnná data osmi z 59 placebem kontrolovaných studií fáze III v onkologii, které vyvolaly obavy v oblasti použití ESA u pacientů s rakovinou (11, 13, 14–17). Devatenáct ze 46 studií (které zahrnovaly pacienty s aplikovanou chemoterapií) mělo dlouhodobé sledování. Z těchto studií vyvolaly obavy čtyři studie (tj. BEST, PREPARE, GOG-0191 a AMG-20000161). Dvě studie z devíti studií „anémie při rakovině“ vyvolaly obavy, jmenovitě AMG-20010103 a EPO-CAN-20. Ze čtyř „radioterapeutických“ studií dvě vyvolaly obavy (tj. ENHANCE a DAHANCA). Zkratky: BEST, Studie přežití při aplikaci erytropoetinu při rakovině prsu; DAHANCA, dánská skupinová studie nádoru hlavy a krku; ENHANCE, studie použití erytropoetinu při nádoru hlavy a krku; ESA, preparát stimulující erytropoézu; GOG, gynekologická onkologická skupina; PREPARE, studie předoperační aplikace epirubicinu, paclitaxelu a aranespu. Z poradního výboru o onkologických léčivech 2008 (16, 17)



běžná analýza pro stanovení celkového přežití (14). V aktualizovaném předběžném posudku nebyl statisticky významný rozdíl v celkovém přežití ($p = 0,16$) mezi erythropoetinovou skupinou a kontrolní skupinou (pacientky nedostávaly epoetin) (riziko 1,34; 95% CI, 0,89–2,00) (15).

Celkové výsledky osmi z 59 placebem kontrolovaných studií fáze III v onkologii vyvolaly obavy v oblasti použití preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) u pacientů s nádory (obrázek 1) (11, 13, 14–17). 59 studií je rozděleno následujícím způsobem:

- a) 46 z těchto studií zahrnovalo onkologické pacienty, kteří byli léčeni chemoterapií,
- b) 9 z těchto studií zahrnovalo pacienty s karcinomem bez chemoterapie,
- c) 4 studie zahrnovaly pacienty, léčené radioterapií.

Studie GOG-0191 a PREPARE byly zveřejněny po zasedání ODAC v květnu 2007 a byly důvodem ke svolání dalšího zasedání ODAC v březnu 2008 (14–16). Ze zasedání vyplynula následující doporučení panelu ODAC 2008

směřovaná Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Zachovat pro preparáty stimulující erytropoézu (ESA) indikaci léčby chemoterapií indukované anémie (CIA), avšak doporučit preparáty stimulující erytropoézu (ESA) k použití s výjimkou skupiny pacientů s kurabilním zámeřem, rakovinou prsu a nádory hlavy a krku (H&N).

Výsledky ve studiích GOG-0191 a PREPARE jsou neprůkazné a nejsou potvrzeny podobně uspořádanými spolehlivě kontrolovanými studiemi (tabulka 1) (14, 15, 18, 19). Jiné dlouhodobé studie u nádorů děložního čípku, které prováděl Blohmer a spol. (18) a které zahrnovaly 250 pacientů, nepřinesly pro ESA negativní výsledky. Ve skutečnosti byla ve studii Blohmera a spol. (18) četnost relapsu ve prospěch skupiny ESA, i když rozdíl nebyl statisticky významný (18). Při léčbě nádorů prsu sledoval Möbus a spol. (19) vliv ESA v adjuvantní terapii a tato studie neposkytla žádné negativní výsledky. Pokud jde o tyto studie, musíme se pokusit porozumět tomu, co dopadlo špatně, co dopadlo dobře a proč. V tomto článku jsou uvedené studie podrobněji rozebrány.

Rigorózní vyhodnocení neukázalo větší progresi tumoru ve studiích sledujících chemoterapeutickou léčbu. Jak již bylo uvedeno, jiné studie, jako je studie 20010145-SCLC, která se zabývala sledováním progresu tumoru jako hlavním předmětem (a byla provedena na homogenní populaci pacientů), neprokázaly při použití preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) větší progresi tumoru. Důležité je, že ve studii PREPARE nebyl zjištěn rozdíl v tumorálních změnách při aplikaci ESA ve srovnání s kontrolní skupinou (bez aplikace preparátů stimulujících erytropoézu (ESA)). To znamená, že by negativní výsledky neměly být spojovány s progresí tumoru, jak bylo původně navrhováno ve studii Leyland-Jones (20). Pozdější publikace Leyland-Jonese a spol. (21) uvedla, že odezva u tumoru a čas do progresu choroby byly u skupin epoetinu a placeba podobné.

V současné době byla publikována druhá metaanalýza léčby epoetinem beta včetně aktuálních studií, které nebyly v původní metaanalýze obsaženy (22). Novější studie zahrnovaly MF4449 (Henke a spol. (23)), MO16375 (léčba anémie při radiochemoterapii) a BA16756 (Breast Cancer-

Tabulka 1. Studie sledující nádory děložního čípku a nádory prsu s epoetinem (14, 15, 17, 18, 19)

Studie	Populace	cílová hladina hemoglobinu (Hb)	celkový počet přežití (95% CI)	sledovaná progresse	dobu sledování
Nádory děložního čípku GOG-191, Thomas et al. (14, 17) (n = 114/460)	stadium IIB, IIIB a IV A u pacientek s nádory děložního čípku léčených chemoterapií	13–14 g/dl	(HR), 1,28 (0,68–2,42) $p = 0,44$	PFS (HR), 1,06 (0,58–1,91) $p = 0,86$	3 roky
EPO-GER-8/AGO-NOGGO, Blohmer et al. (17, 18) (n = 250)	u vysoce rizikových pacientů s nádory děložního čípku léčených chemoterapií	13–14 g/dl	(HR), 0,74 (0,39–1,40) $p = 0,27$	relaps (HR), 0,67 (0,38–1,17) $p = 0,08$	4 roky
Rakovina prsu PREPARE (15, 17) (AGO/GBG) (n = 733)	pacienti s karcinomem prsu léčení neoadjuvantní chemoterapií	12,5–13 g/dl	(HR), 1,34 (0,89–2,00) $p = 0,16$	(HR), 1,32 (0,99–1,77) $p = 0,06$	nebyla uvedena
EPO-GER-7, Möbus et al., (17, 19) (n = 643)	pacienti s karcinomem prsu léčení adjuvantní chemoterapií	12,5–13 g/dl	(HR), 1,01 (0,70–1,46) $p = 0,94$	(HR), 1,01 (0,75–1,34) $p = 0,97$	5 roků

Zkratky: AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynaekologischer Onkologie (Pracovní skupina gynekologické onkologie); CI – interval spolehlivosti; EPO-GER: německá studie erythropoetinu; GBG: německá skupina onkologie prsu; GOG: Skupina gynekologické onkologie; Hb: hemoglobin; (HR): poměr rizika; NOGGO, Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (Severo-východoněmecká společnost pro gynekologickou onkologii); PFS: přežití bez progresse; PREPARE: předoperační studie Epirubicinu, Paclitaxelu a Aranespu.

Tabulka 2. Přehled klíčových výsledků nové metaanalýzy epoetinu beta (22)

celkové přežití				
	ve 12 studiích	ve 12 studiích u pacientů se vstupním Hb ≤ 11 g/dl	ve čtyřech studiích s dlouhodobým sledováním	ve čtyřech studiích s dlouhodobým sledováním u pacientů se vstupním Hb ≤ 11 g/dl
riziko	1,13	1,09	1,13	1,03
95% CI	0,87–1,46	0,80–1,47	0,98–1,31	0,85–1,25
progrese choroby				
	ve 12 studiích	ve 12 studiích u pacientů se vstupním Hb ≤ 11 g/dl	ve čtyřech studiích s dlouhodobým sledováním	ve čtyřech studiích s dlouhodobým sledováním u pacientů se vstupním Hb ≤ 11 g/dl
riziko	0,85	0,80	1,13	0,85
95% CI	0,72–1,01	0,65–0,99	0,95–1,34	0,64–1,13

Zkratky: CI: interval spolehlivosti; Hn: hemoglobin.

Tabulka 3. Srovnání údajů celkového počtu přežití z metaanalýz (3, 4, 16, 17, 25–28)

Studie	Všechny studie				Studie chemoterapie			
	n (studie)	příhody	výpočet	95% CI	n (studie)	příhody	výpočet ^a	95% CI ^a
Coc (HR) ane (3, 25)	8,167 ^b (42)	2,234 ^b	1,08	0,99–1,18	6,282 (30)	1,743	1,02	0,90–1,15
A (HR) Q (4, 26)	7,891 (39)	2,202	1,08	0,98–1,18	6,704 ^c (32)	1,759 ^c	1,03	0,92–1,15
Bennett et al. (27)	> 13,122 (51)	> 2,632 ^d	1,10	1,01–1,20	> 7,670 (41)	> 1,940 ^d	1,03	0,94–1,13
Amgen/Johnson & Johnson (16, 17, 28)	15,249 (59)	5,340	1,05	0,97–1,14	17,034 (46)	4,009	1,02	0,93–1,13

^aVýpočet založený na originálních klasifikacích studií.
^bCochrane zahrnoval jednu studii MDS (3 příhody/66 pacientů; chemoterapie vyloučila 5 studií CTxRTx a 2 studie klasifikovala jako „nejasné“; 3 chemoterapeutické studie neměly v žádné větvi žádná úmrtí.
^cPřebírá stejnou klasifikaci jako Cochrane, protože byly použity stejné studie a příhody, ale zařazeny do dvou studií klasifikovaných u Cochrana jako „nejasné“.
^dBennett et al. (27) neuváděl příhody pro devět studií (sedm chemoterapeutických studií).
Zkratky: A (HR) Q: Agency for Healthcare Research and Quality (Agentura pro výzkum a kvalitu péče o zdraví); CI: interval spolehlivosti; CTxRTx: chemoradioterapie; MDS: myelodysplastický syndrom.

Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE)) (22–24). Tato druhá metaanalýza epoetinu beta zahrnovala celkový počet 12 randomizovaných, kontrolovaných studií a 2 297 pacientů (epoetin beta, n = 1,244; kontrolní skupina, n = 1,053) (22). Tato analýza hodnotila dopad léčby epoetinem beta na celkové přežití, progresi tumoru a tromboembolické příhody a předem stanovené podskupinové analýzy rovněž vyhodnocovaly účinky u pacientů se vstupní hladinou hemoglobinu ≤ 11 g/dl, v souladu s aktuálními doporučeními EORTC (tabulka 2) (22). U celkového přežití ani u progresu choroby nebyly pozorovány žádné negativní dopady a pravděpodobnost přežití bez transfuze byla 0,74 (95%, VI, 0,65–0,86) (22). Existuje velký počet dalších dostupných metaanalýz, vyhodnocujících celkové přežití u pacientů léčených ESA. S uspokojením lze konstatovat, že riziko HR pro celkové přežití v chemoterapeutických studiích je přibližně 1,02 nebo 1,03 (tabulka 3) (3, 4, 16, 17, 25–28).

Aktuální informace o současných klinických studiích nádorů prsu a děložního čípku

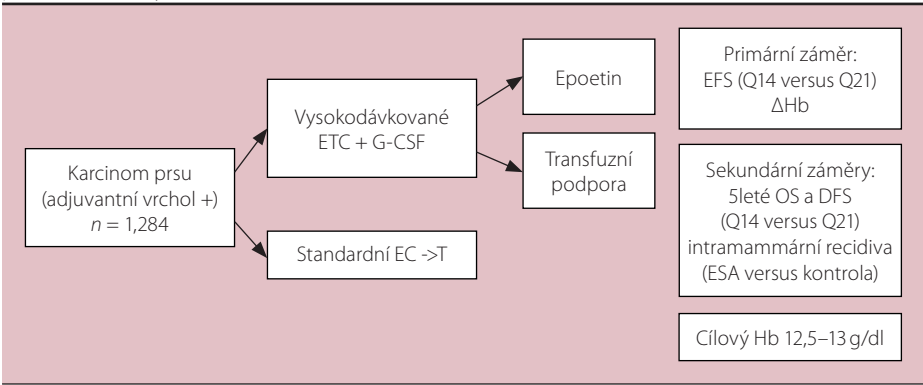
Nádory prsu

Studie BEST ukázala vyšší časnou mortalitu (4 měsíce) s epoetinem, s vyšší mortalitou v důsledku trombózy a progresu choroby, ale podobnou délku přežití bez progresu (21, 24). Kaplan-Meierův odhad dlouhodobého přežití ve studii BEST ukázal konvergenci křivek přežití asi 19 měsíců po randomizaci (21). Možným důvodem sníženého počtu přežití, pozorovaným u skupiny preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) ve studii BEST v prvním roce studie (zejména v prvních 4 měsících po randomizaci), nemusí být výsledkem progresu tumoru, nýbrž možných tromboembolických příhod. Chang

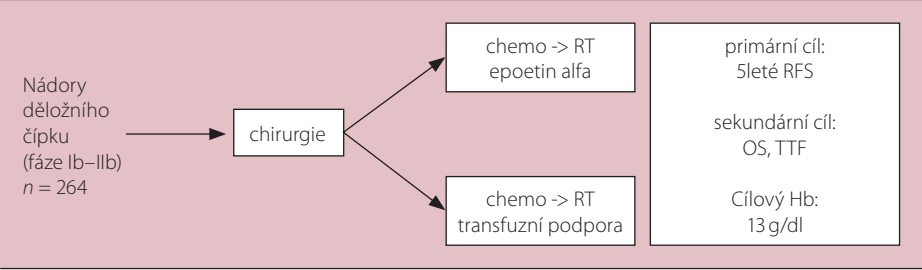
a spol. (29) provedl studii u 354 pacientů s rakovinou prsu, léčených chemoterapií, přičemž porovnával aplikaci epoetinu alfa jednou týdně se standardní léčbou. Na rozdíl od vyšší časné mortality, pozorované ve studii BEST, Chang a spol. (29) nepozoroval ve skupině pacientů s preparáty stimulujícími erytropoézu (ESA) kratší čas přežití. Ve studii Changa a spol. (29) ukazovalo rameno epoetinu podobnou 2letou délku přežití a nevykazovalo rozdíly ve vzniku trombóz. Studie BRAVE, prováděná u 463 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, léčených chemoterapií (na bázi antracyklinu a/nebo taxanu), porovnávala aplikaci epoetinu beta jednou týdně s kontrolní skupinou (v obou ramenech byly povoleny klinicky indikované transfuze) (24). Nebyl shledán žádný rozdíl v celkovém počtu přežití nebo přežití bez progresu (riziko: 1,07; 95% CI: 0,89–1,30; p = 0,448), ačkoli byl u epoetinového ramene vyšší počet trombóz (avšak incidence závažných tromboembolických příhod byla u epoetinové větve 4 % a v kontrolní větvi 3 %) (24). V celkovém počtu přežití nebyl rozdíl (riziko HR: 1,07; 95% CI: 0,87–1,33; p = 0,522).

Údaje ze studií PREPARE a Möbuse a spol. (19), uvedené v tabulce 1, zahrnují nejnovější údaje z listopadu 2008. Tyto studie ukazují, že neexistuje statisticky významný rozdíl v celkovém počtu přežití a přežití bez progresu v případě, že byla hladina Hb cílena na 12,5–13 g/dl (16, 17, 19). Tato zjištění jsou v souladu se studií Mastra a spol. (30), která zdůrazňuje důležitost prevence anémie a regulace hladin Hb epoetinem u pacientů s chemoterapií indukované anémie CIA v režimu dávkové intenzivní léčby (dose-dense). Ve studii Möbuse a spol. (19) dostávali pacienti s karcinomem mammy adjuvantní terapii s buď standardním režimem (4 cykly epirubicinu a cyklofosfamidu následované čtyřmi cykly paclitaxelu), nebo režimem dávkově densní léčby (dose-dense), sestávající ze třech léčebných kůr, vždy s epirubicinem (150 mg/m²), paclitaxelem (225 mg/m²) a cyklofosfamidem (2,500 mg/m²) ve dvoutýdenních intervalech (režim ETC – dávkově intenzivní léčba epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem) s podporou růstového faktoru (19). Pacienti v rameni ETC

Obrázek 2. Graf fáze III studie Möbus et al. (19) zahrnující rameno epoetinu alfa v dávkově intenzivní adjuvantní léčbě pacientů s rakovinou prsu. Zkratky: DFS: přežití a vyléčení; EC: standardní rameno epirubicinu a cyklofosfamidu; EFS: přežití bez příhody; ESA: preparáty stimulující erytropoézu; ETC: rameno dávkově intenzivní léčby epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxinem; Hb: hemoglobin; OS: celkové přežití; Q: všechny



Obrázek 3. Design fáze III studie AGO/NOGGO cervikální CT/RT (randomizované, otevřené) studie (18). Zkratky: AGO/NOGGO: Arbeitsgemeinschaft Gynaekologischer Onkologie (Pracovní skupina gynekologické onkologie)/Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (Severo-východoněmecká společnost pro gynekologickou onkologii); Chemo: chemoterapie; CT/RT: chemoterapie/radioterapie; Hb: hemoglobin; OS: celkové přežití; RFS: přežití bez relapsu; RT: radioterapie; TTF: doba do selhání léčby



vysokodávkovaným epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem (dose-dense) následně podstoupili druhou randomizaci a dostávali buď epoetin alfa, nebo transfuzní podporu (obrázek 2). Cílová hladina Hb byla 12,5–13 g/dl. V této studii bylo možno vyhodnotit 1 255 pacientů a 658 pacientů bylo randomizováno do ramene ETC s vysokodávkovanou léčbou epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem (dose-dense) (333 dostalo epoetin alfa) s průměrnou délkou sledování 62 měsíců (19). Rameno ESA udržovalo vyšší hladinu Hb a anémie se vyskytla průkazně častěji v rameni samotné ETC – dávkově intenzivní léčby epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem než v rameni ETC-ESA (p < 0,0001) (19). Statisticky významně více transfuzí bylo u ramene samotné dávkově intenzivní léčby epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem (ETC) než u ramene ETC-ESA (28 % versus 13 %; p < 0,0001) (19). Mezi ramenem samotné intenzivní léčby epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem (ETC) a ramenem ETC-ESA (19) nebyl při 5letém sledování zjištěn významný rozdíl v míře přežití (83 % u sledovaného ramena versus 81 % u ramena epoetinu alfa; p = 0,89) a v míře přežití s vyléčenou chorobou (71 % u sledovaného ramena versus 73 % u ramena epoetinu alfa; p = 0,86). U ramene ETC-ESA byla vyšší incidence tromboembolických příhod (3,0 % versus 1,7 %).

Aktualizace studie Möbuse a spol. z roku 2008 (19) rovněž podporuje tato zjištění a v rameni ESA nebyl ve srovnání s ramenem bez preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) zjištěn statistický rozdíl mezi celkovými dobami přežití (p = 0,9388) a přežití bez opakovaného výskytu choroby (p = 0,9709) (16, 17). V této studii badatelé zjistili, že režimy adjuvantní aplikace vysokodávkované léčby epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem (dose-dense ETC) rezultovaly v signifikantně delších celkových dobách přežití a dobách přežití s vyléčením choroby, než tomu bylo u standardního ramena, avšak tento

fakt byl spojován s relevantní hematologickou toxicitou (19). Skupina epoetinu alfa měla signifikantně nižší počet transfuzí červených krvinek (RBC), větší střední hodnotu Hb a méně anémií. Současně neměl doplněk epoetinu alfa k adjuvantní dávkově intenzivní léčbě epirubicinem, cyklofosfamidem a paclitaxelem (ETC) žádný vliv na celkové přežití a přežití s vyléčením (19).

V současnosti byly zveřejněny předběžné výsledky randomizované prospektivní studie fáze III, která porovnávala adjuvantní chemoterapii (docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid nebo 5-fluorouracil, epirubicin a cyklofosfamid) plus darbepoetin (ARA+) s adjuvantní chemoterapií bez darbepoetinu (ARA-) u pacientek s karcinomem prsu s pozitivním nálezem tumorozních buněk v axilárních lymfatických uzlinách (31). U celkového počtu 1 234 pacientek bylo zaznamenáno celkově 279 vážných nežádoucích příhod: 150 ve skupině ARA+ versus 129 ve skupině ARA- (31). Ve skupině pacientů ARA+ byl mírně vyšší výskyt trombózy a kardiovaskulárních příhod (ARA+ : 24; ARA- : 13) (31). U pacientek skupiny ARA- byl signifikantně vyšší výskyt anémie a jejich hladiny Hb se během terapie snižovaly. U pacientek skupiny ARA+ byly hladiny Hb během celé doby léčení stabilní a hyperstimulace byla vzácná. V této studii bylo podávání darbepoetinu zahájeno při hladině Hb < 13 g/dl (která byla později změněna na hladinu Hb < 12 g/

dl) a bylo ukončeno při hladině Hb 14 g/dl (31). Výzkumníci konstatovali, že výsledky stran krátkodobé toxicity a bezpečnosti byly v této studii pozitivní (31).

Takže na rozdíl od výsledků studie BEST neprokázaly následné studie kratší přežití u pacientek s karcinomem prsu, léčených rekombinantním erytropoetinem.

Karcinom děložního čípku

Studie Thomase a spol. (14) byla předčasně ukončena po zařazení 114 pacientů (< 25 % plánovaného počtu pacientů) v důsledku potenciálních obav z tromboembolických příhod, ačkoli v době ukončení této studie neexistovalo statistické potvrzení tohoto problému. Ze 114 zařazených pacientů splňovalo vstupní kritéria 109 pacientů, 52 dostávalo kontrolní léčbu (chemoradioterapii) a 57 dostávalo epoetin alfa plus chemoradioterapii (14). Rozdíl v incidenci tromboembolických příhod mezi těmito dvěma rameny nebyl statisticky významný (14). Kromě toho byla průměrná hladina Hb po dobu trvání léčby < 12,0 g/dl u 88,5 % pacientů v kontrolním rameni versus u 28,1 % pacientů v rameni epoetinu alfa a dosahovala hodnoty ≥ 12,0 g/dl u 11,5 % versus u 71,9 % pacientů.

Design studie Blohmera a spol. (14) je znázorněn na obrázku 3. V této studii byly pacientky s karcinomem děložního čípku po operaci randomizovány buď do větve s epoetinem (chemoterapie následovaná radioterapií s epoetinem), nebo do kontrolního ramene (chemoterapie následovaná radioterapií s transfuzní podporou) (18). Četnost relapsů v časovém mediánu 105 týdnů nebyla u větve s epoetinem a u kontrolní větve statisticky významně rozdílná (17 % versus 25 %; p = 0,074), stejně jako míra přežití bez relapsu v období dvou let (70 % versus 81 %; p = 0,058) (18). Průměrná hladina Hb dosažená v rameni s epoetinem byla > 12 g/dl, zatímco průměrná hladina Hb u kontrolní větve byla < 12,0 g/dl.

Tabulka 4. Mezinárodní prognostické skóre pro pacienty s pokročilou fází Hodgkinova lymfomu, léčenými režimy bez BEACOPP (32)

Faktor	Hodnota p	Relativní riziko
Fáze IV	0,011	1,26
Hemoglobin < 10,5 g/dl	0,006	1,35
Muži	0,001	1,35
Lymfocyty < 600/mm ³	0,002	1,38
Věk ≥ 45 let	0,001	1,39
Leukocyty ≥ 15 000/mm ³	0,001	1,41
Sérum albumin < 4 g/l	<0,001	1,49
Zkratky: BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin a prednison.		

Autoři usuzují, že aplikace epoetinu alfa při sekvenční chemoradioterapeutické léčbě měla za následek signifikantně nižší incidenci anémie 2. stupně ($p = 0,0001$) a signifikantně nižší požadavky na transfuzi ($p = 0,0004$) (18). Průměrná hladina Hb byla udržována v průběhu sekvenčního radioterapeutického léčení ve skupině epoetinu alfa na > 12 g/dl, avšak nikoli v kontrolní skupině (18). Zařazení epoetinu alfa do sekvenční adjuvantní chemoradioterapie vedlo k trendu nižší míry recidivy onemocnění (18).

Na rozdíl od původních názorů tedy léčba rekombinantním erytropoetinem nevede u anemických pacientek s karcinomem čípku k progresi choroby nebo ke kratší době přežití.

Lymfomy

HD15-EPO studie německé skupiny pro studium Hodgkina lymfomu

Hodgkinův lymfom je u dospělých vysoce léčitelná choroba, přičemž jsou pomocí současných léčebných postupů vyléčeny asi dvě třetiny pacientů v pokročilém stadiu (32). Přítomnost 7 negativních prognostických faktorů, při stanovení diagnózy, slouží k predikci prognózy onemocnění (tabulka 4) (32). Mezi tyto rizikové faktory náleží hladina Hb $< 10,5$ g/dl v době stanovení diagnózy (32). Hladina Hb je ještě výraznějším rizikovým faktorem při relapsu. Ze tří relevantních rizikových faktorů (anémie, klinický staging a čas do relapsu) při relapsu je nejsilnějším rizikovým faktorem anémie (33). Existuje statisticky průkazný rozdíl v celkovém přežití mezi anemickými pacienty s Hodgkinovým lymfomem (hodnota Hb: ženy $< 10,5$ g/dl, muži < 12 g/dl) a neanemickými pacienty s Hodgkinovým lymfomem (hodnota Hb: ženy $> 10,5$ g/dl, muži > 12 g/dl) ($p < 0,0001$) (33).

Anémie je u Hodgkina lymfomu významným rizikovým faktorem a údaje z různých klinických testů naznačují, že léčba preparáty stimulujícími erytropoézu (ESA) zlepšuje u anemických pacientů celkové výsledky léčby. Německá skupina pro studium Hodgkinovy choroby zkoumala ve své studii HD15-EPO aplikaci preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) u pacientů s pokročilou fází Hodgkina lymfomu (34). Jedním z cílů této studie bylo srovnání bezpečnosti u ramene epoetinu alfa ve srovnání s ramenem placebo. Cílová hladina Hb byla 12–13 g/dl. Jedná se o největší prospektivní test s epoetinem alfa kontrolovaný placebem, dostupný u Hodgkina lymfomu, s 1 379 randomizovanými pacienty a 1 329 pacienty vhodnými pro posouzení epoetinu alfa (34). Hlavními cílovými

kritérii byla únava nebo kvalita života. Druhotná cílová kritéria zahrnovala celkové přežití, absence známek selhání léčby (FFTF), přežití bez progresi onemocnění, tromboembolie, negativní reakce na léky, průběh hladiny Hb a nutnost transfuzí. Závěrečná analýza studie ukázala, že neexistuje statisticky významný rozdíl ve smyslu únavy, hodnoty léčebné odezvy, FFTF, celkového přežití, mortality vyvolané nádorem nebo vedlejších účinků mezi pacienty s pokročilým stadiem Hodgkina lymfomu, kteří dostávali epoetin alfa a pacienty, kteří dostávali placebo (34). Mezi těmito skupinami nebyl rozdíl v riziku trombózy. Počet podaných jednotek erymasy byl signifikantně nižší u skupiny epoetinu alfa (průměrný počet transfuzí ve skupině epoetinu alfa byl poloviční ve srovnání se skupinou placebo) (34). Autoři usuzují, že epoetin alfa je v pokročilém stadiu Hodgkina lymfomu bezpečný a účinný. U této choroby jsou kromě toho anémie a transfuze červených krvinek závažnými rizikovými faktory.

Cochrane systematické přehledy preparátů stimulujících erytropoézu (ESA)

Nedávno byla provedena metaanalýza nezávislých údajů o pacientech (IPD), určených k léčbě solidních tumorů, zařazených do randomizovaných kontrolovaných studií, porovnávajících preparáty stimulující erytropoézu (ESA) plus transfuzi červených krvinek (v případě jejich potřeby) se samotnými transfuzemi, pro profylaxi nebo léčbu anémie po dobu aplikované protirakovinné terapie nebo následně po ní (35). IPD metaanalýza umožňuje nastavení prognostických faktorů, investigačních podskupin a vyhodnocování přežití v předem stanovených časových bodech. Tento přístup byl z hlediska některých z výše uvedených otázek nezbytný. Údaje o klasifikaci pacientů byly získány od společnosti a nezávislých výzkumníků. Byl uveřejněn plán recenze a provádění statistické analýzy. Všechny navrhované analýzy a interpretace byly schváleny nezávislým organizačním výborem. Získané údaje analyzovali nezávislí statistici. Hlavními sledovanými parametry byla mortalita v průběhu studie a celková mortalita u pacientů se solidními tumory. Mortalita v průběhu studie byla definována jako úmrtí buď během léčebné studie, nebo během 28 dnů po skončení aktivní fáze studie. Rozhodnutí aplikovat takto definovanou mortalitu v průběhu studie jako hlavní kritérium bylo motivováno potřebou vyloučení úmrtí dlouhou dobu po skončení aktivní fáze studie v důsledku progresi metastáz. K dispozici

bylo rovněž množství druhotných výstupů, které zahrnovaly: mortalitu v průběhu studie u pacientů léčených radioterapií, mortalitu v průběhu studie u pacientů neléčených protirakovinnou léčbou a celkové přežití u pacientů léčených chemoterapií, u pacientů bez protirakovinné léčby a u všech pacientů s rakovinou. Údaje byly k dispozici od 13 933 pacientů s karcinomem (53 studií), přičemž tyto studie zahrnovaly 10 441 pacientů (38 studií), kteří byli léčeni hlavně chemoterapií (35). Předběžné výsledky z populace pacientů léčené chemoterapií neuvádějí statisticky významné rozdíly pro riziko úmrtí během studie, které bylo 1,10 (95% CI: 0,98–1,24) nebo pro celkovou pravděpodobnost přežití, která odpovídala hodnotě 1,04 (95% CI: 0,97–1,11) (35). U všech pacientů s nádorovým onemocněním byla mortalita během studie o 17 % vyšší (riziko 1,17; 95% CI: 1,06–1,30) a celkové přežití o 6 % nižší (pravděpodobnost 1,06; 95% CI: 1,00–1,12) (35). Cochrane IPD metaanalýza rovněž vyhledávala efekt modifikace u prognostických faktorů, přičemž se zjistilo, že adjustace na známé prognostické faktory má na celkové hodnocení malý efekt (35).

Závěry

Po úplném zveřejnění poskytne Cochrane metaanalýza IPD v současné době nekomplexnější a nejobsáhlejší metaanalýzu (35). Tato IPD metaanalýza pacientů se solidním tumorem, léčených chemoterapií v rámci indikace, pro kterou byly schváleny preparáty stimulující erytropoézu (ESA), byla založena na 38 studiích s 10 441 pacienty. Důležité je, že *žádná z těchto studií nepoužívala preparáty stimulující erytropoézu (ESA) podle současných schválených doporučení o používání léku* (tj. používání nejnižší dávky látek stimulujících erytropoézu (ESA) potřebné ke snížení nutnosti transfuze červených krvinek a používání erytropoetinu pouze pro léčbu anémie indukující z konkomitantní myelosupresivní chemoterapie atd.) (35, 36).

Otázka, proč některé z novějších studií uvádějí fakt, že preparáty stimulující erytropoézu (ESA) mají negativní vliv na celkové přežití u pacientů s karcinomem, zůstává nezodpovězena. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je vyšší riziko trombovaskulárních příhod při aplikaci preparátů stimulujících erytropoézu (ESA). Pro stimulaci tumoru u pacientů, vyvolanou epoetinem alfa, neexistující přesvědčivé údaje. K vyjasnění této otázky by mohla přispět úplná IPD metaanalýza s téměř 14 000 pacienty. Kromě použití mimo schválenou indikační šíři (off-label) mohou být možnými důvody horších výsledků v některých

studiích po roce 2002: (A) změna do režimu vyšších dávek preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) v některých klinických studiích (tj. přesun dávek preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) ze třech aplikací týdně do jedné aplikace týdně) a (B) přesun cílové hladiny Hb z korekce anémie do vyšší hladiny „nad korekci“ anémie. Tyto dva možné sporné body (režim dávkování a cílová hladina Hb) jsou v současné době diskutovány v onkologických klinických studiích.

Stanovisko odborné studijní komise EORTC, týkající se preparátů stimulujících erytropoézu (ESA), se od její první publikace v roce 2004 v letech 2007/2008 nezměnilo: klinické studie prokázaly, že preparáty stimulující erytropoézu (ESA) snižují potřebu transfuzí a udržují hladiny Hb bez potřeby intermitentních transfuzí; preparáty stimulující erytropoézu (ESA) zvyšují kvalitu života u symptomatických pacientů; a preparáty stimulující erytropoézu (ESA) by měly být používány v rámci schválených doporučení. Před rozhodnutím o případné změně těchto guidelines vyčká EORTC na aktualizované údaje Cochrane metaanalýzy na úrovni pacientů.

Závěrem lze konstatovat, že terapie preparáty stimulujícími erytropoézu (ESA) je účinná pro vyvolání hematopoetické odpovědi, přičemž byla tato odpověď pozorována u široké řady typů tumorů, včetně masivních a nemyeolidních hematologických malignit. Při použití podle předepsaných indikací vykazují preparáty stimulující erytropoézu (ESA) příznivý poměr rizika a benefitů. Tato skutečnost je dále podpořena metaanalýzou Paladiniho a spol. (37) (17 studií se 3 788 pacienty), která zhodnotila bezpečnost preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) při použití podle předepsaných indikací u pacientů s chemoterapií indukovanou anémií (místo anémie indukované rakovinou) s hladinou Hb < 11 g/dl. V uvedené metaanalýze nebyl rozdíl v míře mortality spojené s použitím preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) (relativní riziko: 0,95; 95% CI: 0,88–1,03; $p = 0,22$) a autoři učinili závěr, že v případě použití (ESA) podle indikace podle daných doporučení není jejich použití spojeno s vyšším rizikem mortality (37). Nicméně je nutno při použití preparátů stimulujících erytropoézu (ESA) postupovat obezřetně a brát v úvahu pacientovy komorbidity a pečlivě zvažovat výhody jejich použití ve srovnání s možným rizikem vyšší mortality.

Poděkování: Autoři vyjadřují poděkování Andreasu Engertovi (Cochrane Haematological Malignancies Group, Kolín, Německo) za jeho komentáře k rukopisu.

Literatura

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293–2306.
2. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and ane-Aapro, Spivak 13 www.TheOncologist.com Downloaded from www.TheOncologist.com at Ethicon, Inc. on September 17, 2009 mia management with erythropoiesis-stimulating agents. *The Oncologist* 2008; 13(suppl 3): 33–36.
3. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708–714.
4. Seidenfeld J, Piper M, Bohlius J, et al. Comparative Effectiveness of Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 3. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0026). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2006, Available at <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/EPO%20-Final.pdf>, accessed May 30, 2009.
5. Pirker R, Ramlau RA, Schuetz W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2342–2349.
6. Osterborg A, Aapro M, Cornes P, et al. Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: Impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *Eur J Cancer* 2007; 43: 510–519.
7. Elliott S, Busse L, Bass MB, et al. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006; 107: 1892–1895.
8. LaMontagne KR, Butler J, Marshall DJ, et al. Recombinant epoetins do not stimulate tumor growth in erythropoietin receptor – positive breast carcinoma models. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 347–355.
9. Fandrey J. Erythropoietin receptors on tumor cells: What do they mean? *The Oncologist* 2008; 13(suppl 3): 16–20.
10. Gascón P. Safety update on erythropoiesis-stimulating agents: Trials within and outside the accepted indications. *The Oncologist* 2008; 13(suppl 3): 4–10.
11. Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Information, May 10, 2007. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-00-index.htm>, accessed May 30, 2009.
12. European Medicines Agency. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement: Epoetins and the Risk of Tumour Growth Progression and Thromboembolic Events in Cancer Patients and Cardiovascular Risks in Patients With Chronic Kidney Disease. London, October 23, 2007. Available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>, accessed May 30, 2009.
13. Amgen Inc. Background Information for Oncologic Drug Advisory Committee Meeting, May 10, 2007. Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in Oncology. Submitted April 7, 2007 by Amgen Inc., Thousand Oaks, CA.
14. Thomas G, Ali S, Hoebels FJP, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dl with erythropoietin vs above 10.0 g/dl without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 317–325.
15. Data on file. Amgen Inc., Thousand Oaks, CA.
16. Supplement to background information for the Oncologic Drugs Advisory Committee meeting, March 13, 2008. Submitted February 29, 2008. Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b2-06-AMGEN-Suplmnt.pdf>, accessed May 30, 2009.

efing/2008-4345b2-06-AMGEN-Suplmnt.pdf, accessed May 30, 2009.

17. Background information for the Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) meeting, March 13, 2008. Submitted February 7, 2008. Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/briefing/2008-4345b2-05-AMGEN.pdf>, accessed May 30, 2009.
18. Blohmer J-U, Wurschmidt F, Petry U, et al. Results with sequential adjuvant chemoradiotherapy with vs without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer: Results of a prospective, randomized, open and controlled AGO- and NOGGO intergroup study [abstract 477PD]. *Ann Oncol* 2004; 15(suppl 1): 477.
19. Möbus V, Lueck H, Thomssen N, et al. The impact of epoetin-alpha on anemia, red blood cell (RBC) transfusions, and survival in breast cancer patients (pts) treated with dose-dense sequential chemotherapy: Mature results of an AGO phase III study (ETC trial). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25(18 suppl): 569.
20. Leyland-Jones B, BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459–460.
21. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960–5972.
22. Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin-beta on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: An updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer* 2008; 99: 14–22.
23. Henke M, Laszig R, Rübe C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
24. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline-and/or taxane-based chemotherapy: Results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin BRAVE study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 592–598.
25. Bohlius J, Seidenfeld J, Piper M, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006; 3: CD003407.
26. Seidenfeld JPM, Bohlius J, Weingart O, et al. Comparative Effectiveness of Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2006. Comparative Effectiveness Review No 3. Available at <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>, accessed May 30, 2009.
27. 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: 914–924.
28. Amgen/Johnson & Johnson. Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) 2008 presentation slide # CC-56.
29. Chang J, Couture F, Young S, et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2597–2605.
30. Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, et al. Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2715–2721.
31. Nitz U, Oberhoff C, Reimer T, et al. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin in node-positive breast cancer: A safety analysis from the phase IIIRAPlus trial [abstract 4100]. Presented at the CTCR-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 10–14, 2008.

Available at http://www.abstracts2view.com/sabcs/view.php?nuSABCS08L_779, accessed May 30, 2009. 14 Update on ESAs Downloaded from www.TheOncologist.com at Ethicon, Inc. on September 17, 2009.

32. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. JAMA 1998; 339: 1506–1514.

33. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2002; 20: 221–230.

34. Engert A, Borchmann P, Fuchs M, et al. A Prospectively randomized placebo-controlled trial of epoetin- α in patients

with advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final analysis of the GHSG HD15-EPO trial. Blood 2008; 112: Abstract 2598.

35. Bohlius J, Brillant C, Clarke M, et al. Recombinant human erythropoiesis stimulating agents in cancer patients: Individual patient data meta-analysis on behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group. Blood 2008; 112: Abstract 6.

36. Amgen Receives Executive Summary from Independent Cochrane Collaboration Review of ESAs in Oncology. September 30, 2008. Available at http://www.ext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID1204073, accessed May 30, 2009.

37. Paladini L, Clark O, Clark L, et al. Erythropoiesis stimulating agents (ESA) for the treatment of chemotherapy induced anemia in patients with hemoglobin levels (Hb)/11g/

dl—a systematic review and meta-analysis. Blood 2008; 112: Abstract 1305.

ONCOLOGIST by Matti Aapro, Jerry L. Spivak. Copyright 2009 by ALPHAMED PRESS, INC.. Reproduced with permission of ALPHAMED PRESS, INC. in the format Journal via Copyright Clearance Center.

Převzato a přeloženo z Onkologist 2009; 14: 6–15.

Matti S. Aapro, M.D.

IMO Clinique de Genolier,
1 Route du Muids, 1272 Genolier, Switzerland
maapro@genolier.net
