

Az eritropoetin új lehetőség a kissejtes tüdődaganat okozta anémia kezelésében - Esetbemutató

Tamási Lilla, Bohács Anikó, Wollák András, Magyar Pál

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A daganatos betegek körében igen gyakori kísérő tünet az anémia, amelyet maga a betegség, vagy az onkológiai kezelés okozhat. A vérszegénység jelentősen rontja a betegek életminőségét. Kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg kemoterápia okozta anémiája esetén a közelmúlt óta Magyarországon is hozzáférhetővé vált az eritropoetin kezelés. Esetismertetésünkben egy 62 éves, kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő nőbeteg kemoterápia okozta anémiájának igen hatékony eritropoetin kezelését mutatjuk be. Az ismertetett esetben az eritropoetin-beta adása tette lehetővé a daganat effektív, kombinált kemo- és radioterápiáját. A beteg életminősége a vérszegénység tüneteinek hiánya kapcsán jelentősen javult. Az eritropoetin készítmények megfelelő indikációban történő alkalmazása a kissejtes tüdőrákban szenvedő páciensek ellátását nagymértékben könnyíti, illetve javítja a betegek életminőségét. *Magyar Onkológia 50:243-246, 2006*

Anemia is very common among patients with malignant tumors, due to the disease and chemotherapy. Anemia decreases the patient's quality of life. Erythropoietin therapy is accessible in Hungary for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients suffering from small cell lung cancer. In our case report we present the case of a 62-year-old female small cell lung cancer patient with severe anemia, treated by erythropoietin-beta. The erythropoietin treatment provided the possibility of effective chemo- and radiotherapy. The patient's quality of life greatly improved due to the lack of the symptoms of anemia. The adequate use of erythropoietin is of great help to the physician in the management of small cell lung cancer patients, by improving the quality of life. *Tamási L, Bohács A, Wollák A, Magyar P. Erythropoietin is a novel therapeutic option in the treatment of anemia caused by small cell lung cancer. Hungarian Oncology 50:243-246, 2006*



Bevezetés

A daganatos betegek körében igen gyakori kísérő tünet az anémia, amelyet maga a betegség, vagy az onkológiai kezelés okozhat. A kemoterápia egyrészt a mieloszuppresszív hatásával, másrészt a vesetubulusokon érvényesülő direkt szövetkárosító hatásával, az eritropoetint szecernáló sejtek pusztításán keresztül járulhat hozzá a vérszegénység kialakulásához. Daganatos betegekben kimutatták, hogy az anémia súlyosságához képest aránytalanul alacsony a keringő eritropoetin mennyisége a vérben (10).

Az anémia – akár az alapbetegség miatt, akár a kezelés kapcsán alakul ki – jelentősen rontja a beteg általános állapotát, életminőségét. Az alacsony hemoglobinszint rontja a kemoterápia hatékonyságát és a várható túlélést (1), illetve elősegíti a tumor progresszióját a szöveti oxigénkoncentráció alacsony szintje miatt fokozottan termelődő VEGF (vascular endothelial growth factor) révén; az excesszív mértékű VEGF hozzájárul a metasztázisok érhálózatának kialakulásához (15). Figyelembe kell azonban venni, hogy az intratumorális hypoxia elősegíti a tumoros progressziót, befolyásolja a daganatsejtek anyagcseréjét, az angiogenezist; a lokális hypoxia kiváltásában és fenntartásában azonban a szisztémás anémia a daganatszövet vérellátásának hiányaihoz képest kisebb jelentőséggel bír (4).

A vérszegénység jelentős életminőséget rontó hatása ellenére a daganatos betegek 53,7%-ának vérszegénységét nem kezelik (9). A tumor okozta anémia terápiája fontos része az onkoló-

Közlésre érkezett: 2006. július 31.
Elfogadva: 2006. szeptember 5.

Levelezési cím: Dr. Tamási Lilla,
Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika,
1125 Budapest, Diós árok 1c., Tel: 1-355-9733,
e-mail: engi.tamasi@freestart.hu

giai betegellátásnak, így a pulmo-onkológiának is. Az anémia kezelésének két lehetséges útja a vörösvértest-transzfúzió, illetve a humán rekombináns eritropoetin-készítmények alkalmazása. A korábbiakban a pulmonális eredetű malignus megbetegedések okozta vérszegénység terápiája szempontjából a vörösvérsejt-transzfúzió alkalmazása volt az egyetlen széles körben hozzáférhető lehetőség Magyarországon. Napjainkban azonban kissejtes tüdődaganat (SCLC – small cell lung cancer) esetén hazánkban 100%-os társadalombiztosítás nyújtotta támogatással rendelhető a különböző eritropoetin-készítmények, amelyek kényelmes, hatékony megoldást jelentenek az anémia kezelése terén. A pulmo-onkológiával foglalkozó szakorvosok egyre több kedvező tapasztalattal rendelkeznek a SCLC okozta anémia kezelésére igen rugalmasan alkalmazható három hatékony eritropoetin-származék tekintetében.

Az eritropoézis során a legkorábbi, e vonalhoz tartozó sejt az ún. BFU-E (burst forming unit), amely felszínén hordozza az eritropoetin-receptorokat. A BFU sejteknek azonban az elköteleződéshez és proliferációhoz szükségük van a csontvelői stromasejtek által termelt nem sejtvonalspecifikus növekedési faktorokra is (GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-4). Az eritropoetin a BFU-E sejteken fokozza a citokinek hatását. Fiziológias körülmények közt az eritropoetin 85-90%-a a vese glomeruláris mezangiális sejtjeiben, 10-15%-a a májban termelődik, és szekrécióját közvetlenül a glomeruláris mezangiális sejtek oxigénellátottsága szabályozza.

Az eritropoetin-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát számos nemzetközi közlemény alátámasztja, rendelkezésünkre állnak adatok tüdődaganatos betegek eritropoetin-terápiájával kapcsolatosan is (8). Nem kissejtes tüdődaganatos betegek esetében randomizált, kettősvak, kontrollált vizsgálat során, platina-alapú kemoterápiás kombináció alkalmazása mellett az epo-béta szignifikánsan emelte a betegek hemoglobintartalmát – placebohoz hasonlítva. A vizsgálat során eritropoetin okozta mellékhatást nem észleltek.

Egy, a közelmúltban megjelent közlemény három eritropoetin (epo) származék hatékonyságát vizsgálta, retrospektív módon. Az adatelem-

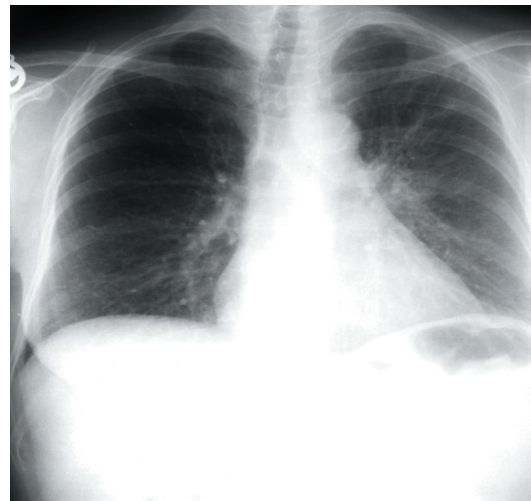
zésbe 125 felnőtt, 2003-2004-ben kezelt, daganatos betegségben szenvedő beteg adatai kerültek. A betegek anémiellenes terápiája és megfigyelése 103 napig tartott epo-alfa, 114 napig epo-béta, illetve 95 napig darbopoetin mellett. A kiindulási hemoglobinkoncentráció, valamint a betegek általános adatai tekintetében nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között. Az anémiához vezető alapbetegség minden esetben malignoma volt, az alkalmazott citosztatikumok között – tekintve a vizsgálat retrospektív voltát – jelentős különbségek voltak. Az elérhető maximális javulás a hemoglobinkoncentráció tekintetében a következőképpen alakult: 2,8 g/dl epo-alfa, 3,3 g/dl epo-béta, illetve 2,1 g/dl darbopoetin mellett ($p=0,02$ epo-béta vs. darbopoetin) (12).

Bohlius és mtsai 2006-ban közölt nagy összefoglaló tanulmányában 57 klinikai vizsgálat (összesen 9353 vizsgált beteg) adatait elemezték. Az eritropoetin/darbopoetin kezelés szignifikánsan csökkentette a transzfúziós igényt (relatív rizikó 0,64 95%-os konfidenciaintervallum mellett), azonban emelte a thromboemboliás szövődmények rizikóját (relatív rizikó 1,67 95%-os konfidenciaintervallum mellett) (2).

Egy tüdőrákos betegekkel készült nagy esetszámú, kontrollált, randomizált vizsgálat igazolta, hogy a rekombináns eritropoetin-készítmények adásával jelentősen csökkenthető a vörösvérsejt-transzfúzió iránti igény: a humán rekombináns eritropoetinnel kezelt csoportban a betegek 27%-a, a placebo csoportban 52% szorult transzfúzióra a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig (14).

Az utóbbi időben egyre több vizsgálat bizonyította eritropoetin-receptorok számos sejt típuson való jelenlétét, eritropoetin-receptort mutattak ki többek között tumorsejteken. Az eritropoetin közvetlen sejtszintű hatása a citoprotektív hatás, amely hypoxiás körülmények között javítja a sejtek túlélését. A fentiek alapján felmerült annak a lehetősége, hogy az eritropoetin tumorsejtekre gyakorolt direkt hatása a daganatsejtek túlélését emelné, illetve tumorprogressziót okozna. Humán melanoma sejtekben vizsgálták az eritropoetin szignáltranszdukcióra (Akt-függő jelátvitel) gyakorolt közvetlen hatását. Az eredmények alapján felmerült annak a lehetősége, hogy az

1. ábra.
A kissejtes tüdődaganatban szenvedő beteg mellkasröntgenfelvétele a platina-etoposid kemoterápiá, illetve irradiatio bevezetése előtt, illetve a kemoradioterápiá után



eritropoetin Akt-függő jelátvitel útján növeli a melanoma sejtek túlélését (7). Az eritropoetin közvetlen sejt szintű hatásait tüdőeredetű malignus sejtek alkalmazásával is vizsgálták. Nem kissejtes tüdődaganat sejtei esetében a rekombináns eritropoetin terápiás koncentrációja nem járt együtt a tumorsejtek növekedésének fokozódásával (5). Tóvári és mtsai vizsgálatában humán laphámrák- és colorectalis carcinoma sejtek rekombináns eritropoetinnel történő kezelése emelte a tumor endothelsejteinek mennyiségét, fragmentáltá tette a véredények pericyta burkolatát, és csökkentette a VEGF-szintet. Mindezek mellett az 5-fluorouracillal (5-FU) történő kezelés kapcsán a humán rekombináns eritropoetin alkalmazása javította a kemoterápia hatékonyságát, a daganatsejtek in vitro proliferációjára viszont nem volt hatással. Tóvári és mtsai igazolták, hogy a rekombináns humán eritropoetin – még eritropoetinreceptor-pozitív daganatsejtek esetében is – megváltoztatja a daganatok kisméretű véredényeinek falszerkezetét, illetve javítja az 5-FU daganatellenes hatékonyságát (13).

Összességében elmondható, hogy daganatos betegekben a normális hemoglobinszint fenntartása – a szakmai ajánlások betartása mellett – előnyökkel jár a beteg számára (15). 2005. január 1. óta Magyarországon a kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegek citosztatikus kezelés következtében kialakult, klinikai tünetekkel járó anémiája esetén a kijelölt intézmény meghatározott klinikai onkológus vagy tüdőgyógyász szakorvosa 100%-os támogatással rendelheti az eritropoetin-készítményeket, ha a beteg WHO „performance státusa” (PS) 0-2 közötti. A hazánkban forgalomban lévő, a kezelés bevezetésére megfelelő készítmények a következők: Eprex® (eritropoetin-alfa), NeoRecormon® (eritropoetin-béta), Aranesp® (darbopoetin). Az eritropoetin-terápia megkezdését 11 g/dl hemoglobinszint alatt javasolja a nemzetközi szakirodalom, a terápiás célérték 13 g/dl. A 9 g/dl alatt indított terápia hatékonysága valamivel alacsonyabb, mint az e felett megkezdett kezelés hatékonysága, ezért érdemes az epo-kezelést már az enyhébb vérszegénység esetén bevezetni (3, 6).

A továbbiakban a jelen tanulmányban egy NeoRecormon®-kezelést kapó kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg esetét ismertetjük.

Esetismertetés

A 62 éves dohányos nőbeteg gyengeség, rekedtség és a területen kapott antibiotikus kezelésre nem javuló bal oldali pulmonális infiltrátum miatt került felvételre. A mellkas-röntgenfelvételen látható kiterjedt bal oldali infiltrátum háttérben hisztológiai vizsgálat kissejtes tüdőcarcinomát igazolt. A betegnek enyhe, kezelt hypertonián kívül egyéb betegsége nem volt, a „staging” vizsgálatok során távoli metasztázist nem találtunk, mellkas-CT az alapfolyamat mellett megnagyobbodott mediastinalis nyirokcsomókat írt le. Onkológiai konzílium kombinált kezelésként platin-iv. etoposid kemoterápiát, illetve percutan irradiációt javasolt. Az 1. ábrán a beteg mellkas-

röntgenfelvétele látható a kemoterápia előtt, illetve a 6. ciklus citosztázis után.

A kezelés megkezdésekor a kiinduló hemoglobin (hgb) érték 11,2 g/dl volt (0. hét). A 2. héten az első ciklus kemoterápia után a hgb 9,6 g/dl-re esett, a kemoterápia mellékhatásaként nausea, illetve vomitus is jelentkezett, amelyek miatt centrális antiemetikus terápiát is indítottunk. A 4. hétre – a második ciklus kemoterápia előtt – a beteg hgb-szintje ismételten emelkedett, és elérte a 11,1 g/dl-t. Az 5. hétre – a második kúra citosztatikum után – a hgb-érték 9,6 g/dl-re, majd konzervatív kezelés mellett a 6. héten 6,2 g/dl-re esett, így 2 egység választott vörösvérsejt transfúziójára kényszerültünk. Ezt követően, 9,8 g/dl-es szérum-hemoglobinkoncentráció mellett megkezdtük az eritropoetin-terápiát (hetente 30 000 NE epo-béta sc.). A 3. ciklus kemoterápiát követően megkezdődött az irradiációs kezelés (teljes dózis 50 Gy), kontroll vérképében hgb 11,3 g/dl volt. A epo-béta adagolását folytattuk, jelentősen javuló általános állapot mellett. A beteg megkapta a negyedik és ötödik ciklus kemoterápiát is. Ekkor hgb-értéke 12,8 g/dl-re emelkedett, így a NeoRecormon adását leállítottuk. Az utolsó kemoterápia jelentős romlást a beteg vérképében nem okozott. Az epo-kezelés betegünk esetében semmilyen mellékhatással nem járt.

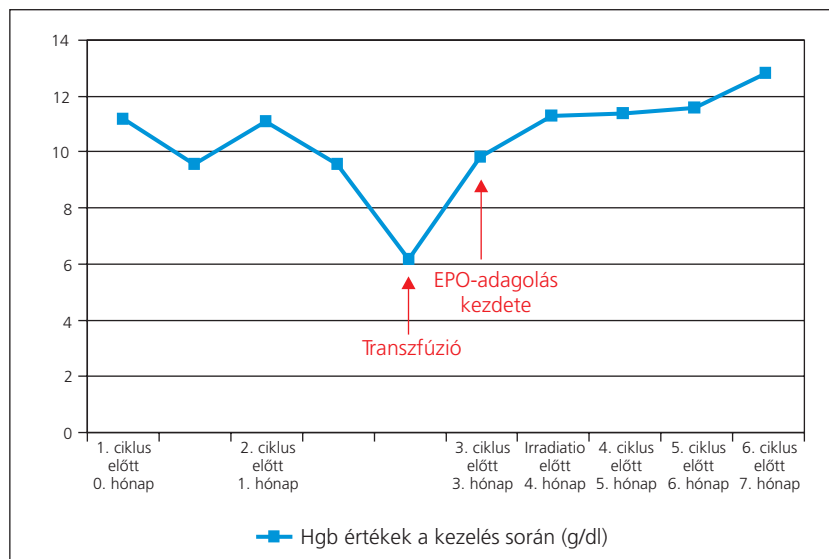
Jelenleg a beteg utánkövetése, obszervációja történik, 4 hónapja kapta meg az utolsó kezelést, vérképe kielégítő, malignus betegsége remisszióban van. Általános állapota elfogadható, önmagát ellátja. A 2. ábra a hemoglobintértékek alakulását mutatja be a kezelés során.

Megbeszélés

A fentiekben vázolt esetben az eritropoetin-béta adása tette lehetővé a kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg effektív, kombinált kemo- és radioterápiáját. Az ismételt transfúzió elkerülhetővé vált, a beteg életminősége a vérszegénység tüneteinek hiánya kapcsán jelentősen javult.

Esetünk alapján felmerül, hogy különös figyelmet érdemelnek az anémia követése szem-

2. ábra.
A beteg hemoglobintértékeinek alakulása a kemoterápiás ciklusok és irradiatio során



pontjából azok a tüdődaganatos betegek, akik a terápia megkezdése előtt már vérszegények. Elmondható, hogy a kissejtes tüdőrákos páciensek ellátását nagymértékben könnyíti, a kezelés eredményességét emeli, a betegek életminőségét pedig javítja az eritropoetin-készítmények megfelelő indikációban történő alkalmazása. A mindennapi gyakorlat szempontjából jelentős előrelépés volna az eritropoetin-kezelés hozzáférhetővé válása nem kissejtes tüdőrákos betegek kemoterápia okozta anémiája esetén.

Irodalom

1. Auclerc G, Meric JB, Pommeyrol A, et al. Anaemia in cancer patients before treatment. *Bull Cancer* 90:128-132, 2003
2. 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* 98:708-714, 2006
3. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 40:2201-2216, 2004
4. Brahimi-Horn C, Pouyssegur J. The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolism, growth and invasion. *Bull Cancer* 93:E73-80, 2006
5. Dunlop EA, Percy MJ, Boland MP, et al. Induction of signalling in non-erythroid cells by pharmacological levels of erythropoietin. *Neurodegener Dis* 3:94-100, 2006
6. Foubert J. New EORTC guidelines for the treatment of anaemia in patients with cancer. Implications for nursing practice. *Eur J Oncol Nurs* 10:177-186, 2006
7. Kumar SM, Yu H, Fong D, et al. Erythropoietin activates the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human melanoma cells. *Melanoma Res* 16:275-283, 2006
8. Kunikane H, Watanabe K, Fukuoka M, et al. Double-blind randomized control trial of the effect of recombinant human erythropoietin on chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 6:296-301, 2001
9. 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* 40:2293-2306, 2004
10. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 322:1689-1692, 1990
11. Mittelman M, Neumann D, Peled A, et al. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune response in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:5181-5186, 2001
12. Pujade-Lauraine E, Richard AJ, Sapede C, et al. Erythropoietic agents in anaemic patients with cancer: A retrospective observational survey of epoetin α , epoetin β and darbopoetin use in routine clinical practice. *Oncol Rep* 14:1037-1044, 2005
13. Tóvári J, Gilly R, Rásó E, et al. Recombinant human erythropoietin alpha targets intratumoral blood vessels, improving chemotherapy in human xenograft models. *Cancer Res* 65:7186-7193, 2005
14. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbopoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 94:1211-1220, 2002
15. Waters JS, O'Brien ME, Ashley S. Management of anaemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 20:601-603, 2002