

# KISSEJTES TÜDŐRÁKBAN SZENVEDŐ BETEGEK HATÉKONY ERITROPOETIKUS PROTEIN KEZELÉSE – SAJÁT TAPASZTALATOK

Tamási Lilla, Müller Veronika, Magyar Pál, Losonczy György

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Daganatos betegek esetében gyakori szövődmény az anaemia, amelyet maga a betegség, vagy az onkológiai kezelés okozhat. A vérszegénység rontja a betegek életminőségét, valamint a citotoxikus kezelés dóziscsökkentéséhez, illetve késleltetéséhez vezethet. Jelen adatelemzésünk célja az volt, hogy retrospektív módon elemezzük 9 kissejtes tüdőrákban szenvedő betegünk kemoterápia okozta anaemiájának béta-eritropoetinnel történő szupportációja esetében a transzfúziós igényt, illetve a megfelelő dózisintenzitás fenntarthatóságát. A betegek átlagos, kezelést megelőző hemoglobinkoncentrációja  $116,67 \pm 8,17$  g/L volt (átlag  $\pm$  SD). Mindannyian 6 ciklus platina-etoposid kemoterápiát kaptak. Az adatelemzésbe csak olyan betegek adatai kerültek, akik már az első kemoterápiás ciklus után eritropoetikus protein-szupportációra szorultak, ekkor átlagos kiindulási hemoglobinkoncentrációjuk  $103,11 \pm 7,52$  g/L volt. A teljes kemo- és radioterápiát követően a 9 beteg átlagos hemoglobinkoncentrációja  $110,11 \pm 5,37$  g/L volt ( $p=0,028$  vs. kiindulási érték), transzfúzióra összesen 2 beteg esetében egy-egy alkalommal került sor (az alkalmazott 54 kemoterápiás ciklus során). Az adatelemzés tapasztalatai szerint, béta-eritropoetin-kezelés mellett, 9 beteg esetében, a kemoterápia illetve radioterápia elhalasztására vagy felfüggesztésére nem került sor, és dóziscsökkentésre sem volt szükség. Adataink alátámasztják, hogy a béta-eritropoetin megfelelő indikációban és az előírt hemoglobinszint eléréseig történő alkalmazása megkönnyíti a kissejtes tüdőrákban szenvedő páciensek ellátását, a kemoterápia kellő dózisintenzitásának biztosítása révén. Magyar Onkológia 52:43–46, 2008

**Kulcsszavak:** kissejtes tüdődaganat, anaemia, kemoterápia, dózisintenzitás, transzfúzió, eritropoetin

Anemia is common among patients with malignant tumors, due to the disease and chemotherapy. Anemia decreases patient's quality of life, and worsens the dose intensity of chemotherapy. The aim of this retrospective data-analysis was to determine the rate of transfusions and the maintenance of chemotherapeutic dose intensity in 9 small cell lung cancer patients receiving beta-erythropoietin, due to anemia observed after the first cycle of chemotherapy. The mean pre-treatment hemoglobin concentration of the patients was  $116.67 \pm 8.17$  g/L (mean  $\pm$  SD). The mean pre-erythropoietin hemoglobin concentration at baseline was  $103.11 \pm 7.52$  g/L. Six cycles of platina-etoposid were used. The post-treatment hemoglobin concentration of patients was  $110.11 \pm 5.37$  g/L ( $p=0,028$  vs. baseline). During these 54 chemotherapeutic cycles, only 2 patients needed transfusion, each of them once. According to our experience, the use of beta-erythropoietin in 9 anemic small cell lung cancer patients resulted in a low rate of transfusions and maintenance of cytotoxic treatment dose intensity. The adequate use of beta-erythropoietin is of great help to the physician in the management of small cell lung cancer patients. Tamási L, Müller V, Magyar P, Losonczy G. Erythropoietic protein supportive treatment in small cell lung cancer. Hungarian Oncology 52:43–46, 2008

**Keywords:** small cell lung cancer, chemotherapy, anemia, transfusion, dose intensity, erythropoietin

## BEVEZETÉS

Daganatos betegek körében gyakori szövődmény az anaemia, amelyet maga a betegség, vagy az onkológiai kezelés okozhat (6). A kemoterápia egyrészt a vesetubulusokon érvényesülő direkt szövetkárosító hatásával, az eritropoetint szecernáló sejtek pusztításán keresztül járulhat

hozzá a vérszegénység kialakulásához. Daganatos betegekben kimutatták, hogy az anaemia súlyosságához képest aránytalanul alacsony a keringő eritropoetin mennyisége a vérben (11).

Az anaemia rontja a beteg általános állapotát, életminőségét. Az alacsony hemoglobinszint rontja a kemoterápia hatékonyságát (1), illetve elősegíti a tumor progresszióját a szöveti oxigénkoncentráció alacsony

Közlésre érkezett:  
2007. szeptember 12.

Elfogadva:  
2008. február 11.

Levelezési cím:  
Dr. Tamási Lilla  
Semmelweis Egyetem,  
Pulmonológiai Klinika  
1125 Budapest  
Diós árok 1c  
Telefon: (06-1) 355-9733  
E-mail:  
tamasi@pulm.sote.hu

szintje miatt fokozottan termelődő VEGF („vascular endothelial growth factor”) révén; az excesszív mennyiségű VEGF hozzájárul az áttétek érhalózatának kialakulásához (11). A fentiek mellett a daganatban kialakuló lokális hypoxia a daganat neovaszkularizációját okozhatja (4).

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% konfidenciaintervallum mellett), azonban emelte a thromboemboliás szövődmények rizikóját (relatív rizikó 1,67; 95%-os konfidenciaintervallum mellett; 2).

Napjainkban az eritropoetikus protein-terápia alkalmazásával kapcsolatos nemzetközi ajánlás úgy nyilatkozik, hogy nincs szignifikáns kapcsolat az eritropoetinkezelés és tumoros betegek túlélése között (3).

Az utóbbi időben eritropoetinreceptorokat számos sejttípuson igazoltak, így tumorsejteken is. Az eritropoetin direkt sejtszintű hatása citoprotektív, ami 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 melanomasejteken vizsgálták az eritropoetin szignáltranszdukcióra (Akt-függő jelátvitel) gyakorolt közvetlen hatását. Az eredmények alapján felmerült annak a lehetősége, hogy az eritropoetin Akt-függő jelátvitel útján növeli a melanomasejtek túlélését (9). Az eritropoetin direkt sejtszintű hatásait tüdő-eredetű 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 tumort ellátó erek endothelsejteinek mennyiségét, fragmentálta a véredények pericytaburkolatát, 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). Napjainkban az eritropoetikus protein-terápia alkalmazásával kapcsolatos nemzetközi ajánlás úgy nyilatkozik, hogy nincs szignifikáns kapcsolat az eritropoetin-kezelés és a tumoros betegek túlélése között (3).

A vérszegénység jelentős életminőséget rontó hatása ellenére a daganatos betegek 53,7%-ának vérszegénységét nem kezelik (10). Az anaemia kezelésének két lehetséges útja a vörösvértest-transzfúzió, illetve a humán rekombináns eritropoetin-készítmények alkalmazása.

A hazánkban forgalomban lévő, a kezelés bevezetésére megfelelő készítmények a következők: eritropoetin-alfa, eritropoetin-béta, darbopoetin. Az eritropoetikus protein-terápia 11 g/dl hemoglobinszint alatt vezethető be, a terápiás célérték 12–13 g/dl. A 9 g/dl alatt indított terápia hatékonysága valamivel alacsonyabb, mint az e felett megkezdett kezelésé (2, 6). Kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek szekunder anaemiájának darbopoetinkezelésével kapcsolatosan kerültek már közlésre hazai adatok (7). A továbbiakban az eritropoetin-béta (NeoRecormon® injekció) kissejtes tüdőrákos betegekben történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatainkról számolunk be.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A jelen retrospektív adatelemzésbe a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján (2006-ban, illetve részben 2007-ben) diagnosztizált és kezelt, 9 olyan kissejtes tüdőrákos beteg került bevonásra, akiknél már az első kemoterápiás ciklus (KT) után 110 g/L alatti szérum-hemoglobinszintet észleltünk. Mindannyian 6 ciklus platina-bázisú, etoposiddal kiegészített kezelésben részesültek, heten ciszplatin-etoposid, ketten pedig carboplatin-etoposid kemoterápia 6 ciklusát kapták meg (ciszplatin 80–100 mg/m<sup>2</sup>, etoposid 3 napon át 100 mg/m<sup>2</sup>; carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup>, etoposid 3 napon át 100 mg/m<sup>2</sup>). A kezelés mellett kialakult szekunder anaemia miatt a betegek rendszeres béta-eritropoetin-szupportációban részesültek (30 000 NE injekció subcutan alkalmazva, hetente 1x). Hét beteg az onkológiai konzílium alapján a kemoterápia mellett radioterápiában is részesült, a radioterápia mellett eritropoetin alkalmazására nem került sor (1. táblázat).

1. táblázat. Az adatelemzésbe bevont betegek általános jellemzői

|                                                           |               |
|-----------------------------------------------------------|---------------|
| Betegek száma                                             | 9             |
| Férfi/nő                                                  | 2/7           |
| Kor (átlag±SD)                                            | 57,22±9,24 év |
| Ciszplatin-etoposid/Carboplatin-etoposid                  | 7/2           |
| Kemoterápiás ciklusok száma betegenként                   | 6             |
| Kemoterápiás ciklusok száma összesen                      | 54            |
| Irradiációban részesült betegek száma                     | 7             |
| Transzfúziók száma összesen                               | 2             |
| Transzfúziók száma az összes kemoterápiás ciklusok %-ában | T 2,7%        |

Vérképvizsgálat a kemoterápia bevezetését megelőzően, illetve utána hetente történt. Az adatfeldolgozásban rendre a kemoterápiás ciklusok első napján vett vérképeredmények szerepelnek. Az adatok megadásához a szokásos statisztikai módszerek kerültek alkalmazásra.

A béta-eritropoetin-szupportáció bevezetésére 110 g/L alatti hemoglobintarték esetében került sor (ez a jelen vizsgálatba beválogatott SCLC-s betegek esetében már az első kemoterápiás ciklus után kialakult). Az EP-kezelést rendszeresen alkalmaztuk a 6 ciklus KT befejezése utáni 4. hét elteltéig.

## EREDMÉNYEK

A 9 beteg átlagos kezeléseket megelőző hemoglobinkoncentrációja  $116,67 \pm 8,17$  g/L volt (átlag  $\pm$  standard deviáció). Az első kemoterápiás ciklus után átlagos kiindulási hemoglobinkoncentrációjuk  $103,11 \pm 7,52$  g/L volt (átlag  $\pm$  standard deviáció). A teljes kemoterápiát / radioterápiát követően a 9 beteg átlagos hemoglobinkoncentrációja  $110,11 \pm 5,37$  g/L volt. Ez 7 g/L-rel magasabb érték a kiindulási értéknél ( $p=0,028$  kiindulási vs. kezeléseket utáni átlagos hemoglobintarték), transzfúzióra összesen 2 beteg esetében egy-egy alkalommal került sor (az összesen alkalmazott 54 kemoterápiás ciklus során), ami 3,7%-os transzfúziós arányt jelent. A béta-eritropoetin-kezelés mellett, 9 beteg esetében, a kemo-

terápia, illetve radioterápia elhalasztására vagy felfüggesztésére nem került sor, és dóziscsökkentésre sem volt szükség. Hat beteg szedett rendszeresen orális vaspótlást, parenterális vaspótlás nem került alkalmazásra.

Az 1. ábra a betegek átlagos hemoglobinkoncentrációinak alakulását mutatja be az egyes kemoterápiás ciklusok első napján, valamint a kezelést megelőzően, illetve a 6. ciklus után. A 2. ábrán a 9 beteg hemoglobintartékének változása látható. Az EP-kezelés bevezetésére az 1. KT-t követően került sor, és a 6. kemoterápiás ciklus befejezéséig alkalmazásra került. Három betegnél alakult ki a kezeléseket mellett 120 g/L-es érték feletti szérumbemoglobintarték, ekkor az EP-szupportáció átmenetileg felfüggesztésre került. Ezt követően két esetben 1 ciklus KT után, egy esetben pedig két ciklus KT után ismételt anaemia jelent meg, ami a NeoRecomon® terápia visszaadását tette szükségessé.

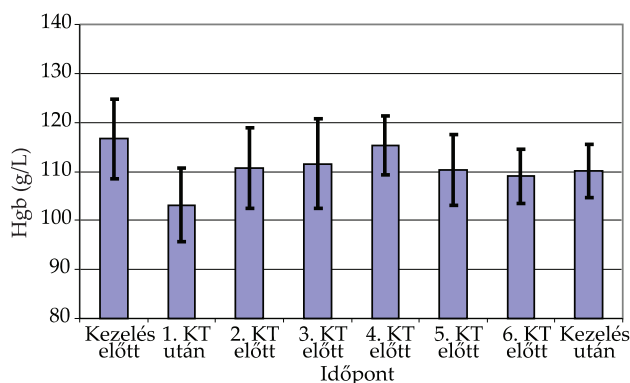
Az ismertetett 9 beteg 54 kemoterápiás ciklusa mellett csaknem végig alkalmazott béta-eritropoetin mellett thromboemboliás szövődmény vagy egyéb, a kezeléssel összefüggő mellékhatás nem alakult ki.

## MEGBESZÉLÉS

Az eritropoetinkezelés hatékonyságát és biztonságosságát számos nemzetközi közlemény alátámasztja, rendelkezésünkre állnak adatok tüdődaganatos betegek eritropoetinterápiájával kapcsolatosan is (3). Nem kissejtes tüdődaganatos betegek esetében, randomizált, kettősvak, kontrollált vizsgálat során, platina-alapú kemoterápiás kombináció alkalmazása mellett, a béta-eritropoetin szignifikánsan emelte a betegek hemoglobintartékét, placebohoz hasonlítva. A vizsgálat során eritropoetin okozta mellékhatást nem észleltek (12).

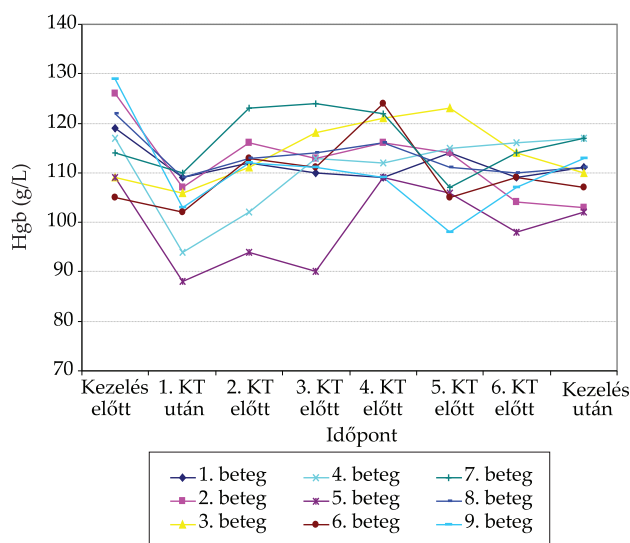
Bohlius és mtsai 2006-ban közölt nagy összefoglaló tanulmányában 57 klinikai vizsgálat (összesen 9353 vizsgált beteg) adatait elemezték. Az eritropoetin/darbopoetin-kezelés szignifikánsan csökkentette a transzfúziós igényt (relatív rizikó 0,64; 95% konfidenciaintervallum mellett), azonban emelte a thromboemboliás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

A korábbiakban az eritropoetikus proteinek esetleges túlélést rontó hatása merült fel, általában olyan vizsgálatok eredményei alapján, amelyekben az eritropoetikus protein-terápia hemoglobin-célértéke meghaladta a jelen ajánlások által megfogalmazott értéket (3). Egy kissejtes tüdődaganatos szenvedő betegeken történt tanulmányba 400 beteg bevonását tervezték, azonban 224 eset bevonását követően a vizsgálat bezárásra került. A betegek a kemoterápia mellett alfa-eritropoetint vagy placebo kaptak, a terápiát már a jelenlegi ajánlások által meghatározott hemoglobinszint felett (145 g/L-es hemoglobinszint alatt) megkezdtek. Az átlagos kiindulási hemoglobinszint 12,8 g/dl és 13,0 g/dl volt az aktív és placebo karokban. A két csoport medián túlélése azonos volt (10,5 és 10,4 hónap), azonban a szerzők meg-



1. ábra. A betegek átlagos hemoglobinkoncentrációja (KT - kemoterápia).

A kezeléseket után mért érték szignifikánsan magasabb, mint az 1. KT után mért kiindulási érték ( $p=0,028$ )



2. ábra. A 9 beteg hemoglobintartékének változása

jegyzik, hogy a túlélés tekintetében az eredmények értékelhetőségét a vizsgálat korai berekesztése korlátozza. A berekesztés okának pontos ismerete hiányában a vizsgálat eredményei nem teljes értékűek (8).

Egy friss, tüdőrákos betegek prospektív adatgyűjtését összegző tanulmány eredményei alapján – 40 beteg esetében (72,5% nem kissejtes és 27,5% kissejtes tüdőrák) – az epoetin-béta-terápia (30 000 NE/hét) hetente 1,3 g/dl-nyi átlagos emelkedést eredményezett a betegek hemoglobinszintjében, és a betegek 95%-a nem igényelt transzfúziót. A páciensek a béta-eritropoetin-terápiát jól tolerálták (12).

Nemrégiben került közlésre a daganatos betegek eritropoetikus protein-kezelésével kapcsolatos nemzetközi ajánlás (EORTC, 3). Az ajánlás a legmagasabb szintű bizonyítékokkal alátámasztva leszögezi, hogy az eritropoetikus proteinek alkalmazása előnyös a hemoglobinszint alakulása tekintetében kemoterápia esetén, illetve daganatos vérszegénység megelőzésére. Szintén a legmagasabb szintű bizonyíték áll az EP-kezelés 9–11 g/dl közötti hemoglobinnérték esetén történő bevezetése mellett (az anaemia okozta tünetek figyelembevételével). A kezelés cél-hemoglobinnértéke 12–13 g/dl, a hetente háromszor történő alkalmazás és a ritkábban – heti egyszer vagy háromhetente – történő alkalmazás szolid tumorok kemoterápiája esetében egyformán hatékony. Az orális vaspótlás jótékony hatását az ajánlás nem tartja bizonyíthatónak, azonban felveti az intravénás vaspótlás esetleges EP-hatékonyaságot fokozó effektusát (3). Az EORTC ajánlás alapján az eritropoetikus proteinek a daganatos betegek túlélését – az ajánlás alapján történő hemoglobinkoncentrációk szerint, és kemoterápia mellett történő adagolás esetén – nem befolyásolják (3).

Betegeink retrospektív vizsgálatának eredményei alátámasztják, hogy a béta-eritropoetin- (NeoRecormon®) kezelés elősegíti a kissejtes tüdőrákban szenvedő páciensek megfelelő dózisintenzitás mellett történő kemoterápiáját, és hatékonyan emeli a hemoglobinnértéket. A kis betegszám természetesen korlátozza az ada-

tok értékelhetőségét, felmerül azonban, hogy különös figyelmet érdemelnek az anaemia követése és kezelése szempontjából azok a tüdődaganatos betegek, akik már az első kemoterápiás ciklus után vérszegények.

## 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. Bokemayer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43:258–270, 2007
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. Gállfy G, Bartusek D. *Med Thorac* 59:203–207, 2006
8. Grote T, Yeilding AL, Castillo R, et al. Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 23:9377–9386, 2005
9. 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
10. 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
11. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients of anaemia of cancer. *N Engl J Med* 322:1689–1992, 1990
12. Pirker R, Lehnert M, Minar W. Once-weekly epoetin beta (30,000 IU) in anemic patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 55:89–94, 2007
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