

A tüdődaganatos betegek kemoterápia okozta anémiájának kezelése

Gálffy Gabriella

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Daganatos betegek körében gyakori szövődmény az anémia, amelyet maga a betegség vagy az onkológiai kezelés okozhat. A tüdőrák kezelése során az aktív kombinált kemoterápia mellett számos, a beteg életminőségét és az onkoterápia sikerességét rontó mellékhatással kell számolni, ezek közül az egyik leggyakoribb a kemoterápia indukálta anémia. A vérszegénység nemcsak a betegek életminőségét rontja, hanem a citotoxikus kezelés dóziscsökkentéséhez, illetve késleltetéséhez vezethet. A kemoterápia indukálta anémia kezelésének egyik lehetséges útja, az eritropoetin-stimuláló szerek (ESA) használata a megfelelő indikációval. Számos nemzetközi és hazai tanulmány bizonyította, hogy az ESA-kezelés hatékonyan emeli a hemoglobinszintet. Az utóbbi időben azonban ellentmondásos eredményeket olvashattunk az ESA-kezelésről a túlélés és a daganat progressziója tekintetében. Ennek a háttérben az állhat, hogy a tumorsejtek és az endothelsejtek is kifejezhetnek eritropoetinreceptort, amelynek a szerepe még nem teljesen tisztázott a daganatok progressziójában. Magyar Onkológia 57:39-49, 2013

Kulcsszavak: tüdődaganat, kemoterápia okozta anémia, transzfúzió, életminőség, eritropoetin

Anemia is common among patients with malignant tumors, due to the disease and chemotherapy. Active oncotherapy, combination chemotherapy of lung cancer is accompanied with many side effects which may impair the patient's quality of life and compromise the effectiveness of chemotherapy, the most frequent one of them being chemotherapy induced anemia. Anemia decreases not only the patient's quality of life, but also worsens the dose- intensity of chemotherapy. One of the potential treatments of chemotherapy-induced anemia is erythropoietin-stimulating agents (ESAs) using the appropriate indications. Several national and international studies have shown that ESA therapy effectively increases hemoglobin level. However, in recent times, contradictory results were published on ESA treatment in terms of survival and progression of the tumor. The background of this may be that the tumor cells and endothelial cells as well may express erythropoietin receptor, the role of which has not yet been fully elucidated in tumor progression.

Gálffy G. The treatment of chemotherapy induced anemia in lung cancer patients. Hungarian Oncology 57:39-49, 2013

Key words: lung cancer, chemotherapy induced anemia, transfusion, quality of life, erythropoietin

Levelezési cím: Dr. Gálffy Gabriella, Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, Diós árok 1/C.

Tel.: 355-9733, fax: 214-2498, e-mail: ggalfgy@hotmail.com

Közlésre érkezett: 2012. december 20. • Elfogadva: 2013. február 10.

ANÉMIA

A daganatos betegek kezelése során gyakori szövődmény az anémia, amelynek oka legtöbbször multifaktoriális. Egy prospektív európai vizsgálat szerint, amelyben több mint 15 ezer daganatos beteg vett részt, előfordulása 60-80%-os. Ezenél a betegeknél a hemoglobinszint nem érte el a 120 g/l-t (1). A vérszegénység kialakulásában szerepet játszik maga a daganatos betegség, a kemoterápia és a sugárkezelés által indukált mielo- és nefrotoxicitás. Ezenkívül a hemolízis, csontvelőt infiltráló tumor, nem megfelelő táplálkozás és a nagyobb (esetleg műtét során kialakuló) vérvesztés is anémiát okozhat (2, 3). A kemoterápiás készítmények több mechanizmuson keresztül okoznak anémiát. Egyrészt direkt mieloszuppresszív hatással a vörösvérsejtermelés gátlásán keresztül, másrészt a vesetubulusokon érvényesülő direkt szövetkárosító hatással, az eritropoetint szecernáló sejtek pusztításán keresztül járulhatnak hozzá a vérszegénység kialakulásához. Daganatos betegek körében kimutatták, hogy az anémia súlyosságához képest aránytalanul kicsi a keringő eritropoetin mennyisége a vérben, és az anémiára adott eritropoetinválasz tovább csökken a kemoterápiás kezelések hatására (2, 3). Egyes kemoterápiás készítmények anémiát okozó hatása még kifejezettebb.

1. táblázat. A tüdőrák kemoterápiás kezelésében alkalmazott leggyakoribb kombinációk mellett megjelenő anémia előfordulási valószínűsége (az alkalmazási előíratban szereplő valószínűség alapján)

Kemoterápiás kezelések	Anémia előfordulási gyakorisága
Cisplatin-gemcitabin	Gyakori
Cisplatin-paclitaxel	Nagyon gyakori
Cisplatin-docetaxel	Gyakori
Cisplatin-vinorelbin	Gyakori
Cisplatin-pemetrexed	Gyakori
Cisplatin-etoposid	Nagyon gyakori
Carboplatin-gemcitabin	Ritka
Carboplatin-paclitaxel	Nagyon gyakori
Carboplatin-docetaxel	Ritka
Carboplatin-etoposid	Ritka
Topotecan	Nagyon gyakori
Cisplatin dublet+bevacizumab	A dublet terápia gyakoriságától függ
Carboplatin dublet+bevacizumab	A dublet terápia gyakoriságától függ

Ezek a platinatartalmú kemoterápiák, amelyeket leginkább tüdő-, ovárium- és fej-nyaki daganatokban alkalmazunk (4) (1. táblázat).

A platinabázisú kemoterápiák roncsoolják a vesetubulus-sejteket, ezáltal csökkentik az endogén EPO-termelést (5). Mivel a kissejtes és a nem-kissejtes tüdőrák első vonalbeli terápiájaként platinabázisú kemoterápiát alkalmazunk, a tüdőrák kezelése során gyakran, az irodalmi adatok szerint akár 50–86%-ban kialakulhat anémia (6), melynek esélye folyamatosan emelkedik a kemoterápiás ciklusok számával (7).

Az NCCN irányelve szerint az anémia kritériuma a 110 g/l alatti hemoglobinszint, illetve a 20 g/l mértéket meghaladó szintcsökkenés (8). Fontos a laboratóriumi analízis során a vörösvértestek átlagos térfogatának (MCV), illetve a retikulocitaszámnak a meghatározása az anémia etiológiájának a meghatározásához. Az NCCN nemzetközi irányelve szerint az anémia súlyosság (grade) szerint öt csoportba sorolható a hemoglobinszint alapján (2. táblázat).

2. táblázat. Az anémia súlyossági besorolása az NCCN 2013 irányelv szerint

Anémia foka	WHO (Hb g/l)
Enyhe (grade 1)	>100
Közepes (grade 2)	80–<100
Súlyos (grade 3)	65–<80
Életveszélyes (grade 4)	<65
Halál (grade 5)	Halál

A vérszegénység jelentősen rontja a beteg általános állapotát, életminőségét. Az anémiás betegek leggyakoribb tünete a fáradékonyság és a nehézlégzés, ami a daganatos betegségek vezető tünete is. Ezenkívül szédülés, fejfájás és depresszió kísérheti, gyakran súlyos kimerültséggel. A kemoterápia okozta fáradékonyság hátterében szintén többféle ok állhat, ezek egyike az anémia, de ez kezelhető. Nemzetközi vizsgálatok igazolták, hogy daganatos betegekben az alacsony hemoglobinszint, a fáradtság és az életminőség csökkenése szoros korrelációt mutat. Mind a nemzetközi, mind a hazai vizsgálatok arról számolnak be, hogy a vérszegénység jelentős életminőséget rontó hatása ellenére a daganatos betegek 53,7%-ának (9), illetve a hazai adatok szerint 49%-ának a vérszegénységét nem kezelik (10).

Az alacsony hemoglobinszint miatt a rosszul oxigenizált tumorszövet kevésbé érzékeny a sugárkezelésre és a kemoterápiára (11), illetve a hipoxia elősegíti a tumor progresszióját a szöveti oxigénkoncentráció alacsony szintje miatt

fokozottan termelődő VEGF (vaszkuláris endotheliális növekedési faktor) révén. A magas VEGF-szint hozzájárul az áttétek érhalózatának kialakulásához (3). A fentiek mellett a daganatban kialakuló lokális hipoxia a daganat neovaszkularizációját okozhatja (12).

ERITROPOETINRECEPTOR (EPOR) ÉS SZEREPE A DAGANATOKBAN

Az elmúlt évek során eritropoetinreceptorokat számos sejt-típuson igazoltak, így tumorsejteken is. Az EPOR egy 59 kDa molekulásúlyú glikoprotein transzmembrán receptor. Az eritropoetin direkt sejtszintű hatása citoprotektív, ami hipoxiás körülmények között javítja a sejtek túlélését. A fentiek alapján a korábbiakban felmerült annak a lehetősége, hogy az eritropoetin tumorsejtekre gyakorolt direkt hatása a daganatsejtek túlélését elősegítené. Az eritropoetin direkt sejtszintű hatásait vizsgálva, nem-kissejtes tüdődaganat sejtei esetében a rekombináns eritropoetin terápiás koncentrációja nem járt együtt a tumorsejtek osztódásának fokozódásával.

Szenajch és kollégái (13) úgy gondolják, hogy az EPO-EPOR rendszernek szerepe lehet a malignus folyamat kialakulásában. Az EPOR expressziója emelkedik a benignus formától az invazív forma felé. Felvetődik a kérdés, hogy az endogén EPO vagy az exogén EPO/ESA hatására változik-e a tumorsejtek proliferációja. Az eddigi kísérletes eredmények szerint bizonyos sejtvonalakban ki lehetett mutatni az exogén EPO hatását a sejtosztódásra, de tüdőráksejtvonalakon az exogén EPO in vitro nem befolyásolta a sejtosztódást (14, 15). Néhány más sejtvonalakon készült tanulmány leírta in vivo xenograft modelleken az EPO tumornövekedést serkentő és gátló hatásait (16). Magyar szerzők, Tóvári és munkatársai igazolták (17) humán vastagbél- és laphámrák xenograft modellen, hogy a rHuEPO szignifikánsan csökkentette a daganatban a VEGF-expressziót, de a tumornövekedésre nem hatott. A tumorasszociált endothelsejtek proliferációja nőtt az EPO hatására, a megnövekedett érfelszínen a kemoterápiás szerek jobb hatást váltottak ki. Lövey és munkatársai azt igazolták (18), hogy a rHuEPO in vitro körülmények között nem változtatta az A431 laphámráksejtvonal proliferációját, azonban növelte a radioterápia proliferációra, apoptózisra való hatását. Az EPO csökkentette a HIF-1 α (hipoxia-indukált faktor) expresszióját is, de a tumornövekedésre nem hatott. Egy másik közleményben Döme és munkatársai írták le először, hogy a rHuEPO mozgósítja az endothel progenitor sejteket (EPC) is, amelynek a klinikai jelentőségét a munkacsoport írta le NSCLC-ben (19). Humán tüdőrák (A549) xenograftban az EPO nem befolyásolta a tumornövekedést, bevacizumabbal kombinálva az EPO-t nem növelte annak

tumorelles aktivitását (20). Az újabb közlemények NSCLC-ben EPO hatására az EPOR csökkenését igazolták, amit az EPOR ubikvitinálódásának elmaradása gátol (21). Egy másik közlemény szerint NSCLC-ben a megnövekedett preoperatív plazma-EPO-szint összefüggésben volt a túléléssel (22). Tóvári és munkatársai (23) igazolták, hogy NSCLC-ben és más malignus folyamatokban az EPO-EPOR jelátvitelnek fontos szerepe van a tumorsejtek proliferációjában, migrációjában, invazivitásában és apoptózisának gátlásában. A magyar munkacsoport kiváló összefoglaló közleményét olvashatjuk az eritropoetinek jelátviteli szerepéről tüdőrákban a *Medicina Thoracalis* 2013-as első számában (24).

A KEMOTERÁPIA OKOZTA ANÉMIA KEZELÉSE

Transzfúzió

Hosszú ideig a kemoterápia okozta anémia kezelésének egyetlen lehetősége az allogén vörösvértest-transzfúzió volt, amit ma is alkalmazunk súlyosabb esetekben, ezzel azonban nem oldható meg az anémia tartós rendezése. A transzfúzió hátránya, hogy nem mindig áll megfelelő mennyiség rendelkezésre, fel kell készülni a transzfúziós szövődményekre, a korai és késői immunológiai és nem immunológiai reakciókra. Fennállhat a veszélye a vércsoporttvesztésnek, ami végzetes lehet. Ugyan már évek óta nagy gondot fordítanak a donorok szűrésére, a vérátömlesztéssel átvihető betegségek potenciális veszélye fennállhat a transzfúzió adása után. A transzfúzió adásának előnyeit és hátrányait láthatjuk a 3. táblázatban.

3. táblázat. A transzfúzió adásának előnyei és hátrányai

Előny	Hátrány
Gyors hemoglobinemelkedés	Transzfúziós reakciók
Gyors hematokritemelkedés	Pangásos szívelégtelenség
Gyorsan csökken a beteg fáradtsága	Fertőzött vérkészítmények Vastúlterhelés

Eritropoetin

Az eritropoetin (EPO) egy glikoprotein hormon, szintézisének fő helye a vese mesangialis sejtei, kisebb mennyiségben azonban a májban is termelődik. A csontvelőben történő vörösvérsejtképzés egyik legfontosabb stimuláló faktora, serkenti a sejtosztódást és -differenciálódást, valamint antiapoptotikus hatása is van (25). Termelésének legfontosabb szabályozója a perifériás vérben keringő vörösvértestek száma, azok oxigénszállító kapacitása, vagyis a szervezet oxigénellátottsága. Az alacsony oxigénszint serkenti, a magas pedig gátolja az eritropoetin termelését.

4. táblázat. Erythropoiesist stimuláló terápia alkalmazásakor kapott negatív eredmények

Vizsgálat	Tumor típusa	Betegek száma	ESA-kezelés	Hemoglobintérték	Negatív eredmény
BEST	Emlőrák	939	Epoetin-alfa	>130 g/l	OS: 1 év p=0,01
ENHANCE	Fej-nyaki tumor	351	Epoetin-béta	>140 g/l	OS: p=0,02 PFS: p=0,0008
AMG-2000-0161	Limfoproliferatív	344	Darbepoetin	<140 férfiak <150 nők	OS: p=0,04
EPO-CAN-20	NSCLC	70	Epoetin-alfa	120–140 g/l	OS: p=0,04
DAHANCA-10	Fej-nyaki tumor	522	Darbepoetin	140–155 g/l	LR: p=0,02 OS: p=0,08
AMG-2001-103	Szolid tumorok	989	Darbepoetin	>130 g/l	OS: p=0,022
PREPARE	Emlőrák	674	Darbepoetin	125–130 g/l	DFS: 3 év p=0,061 OS: p=0,139
GOG-0191	Méhnyakrák	109	Epoetin-alfa	>120 g/l	PFS: 3 év 58% vs. 66% OS: 60% vs. 74%

OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, LR: helyi recidíva, DFS: betegségmentes túlélés

Nagy előrelépés történt a daganatos betegek anémiájának a kezelésében 1983-ban, amikor sikerült klónozni a humán eritropoetin génjét, s ezzel lehetővé vált a rekombináns humán eritropoetin (rHuEPO) előállítás (26). Először a krónikus vesebetegek anémiájának gyógyításában használták fel 1986-ban (27), a daganatos betegek anémiájának kezeléséről 1990-ben jelentek meg az első eredmények (28). Ennek megfelelően a klinikai tapasztalat ezzel a kezeléssel több mint húszéves.

A vörösvértest-transzfúzióval szemben a rHuEPO nagy előnye, hogy hosszabb időre rendezi az anémiát, megelőzhetőek a transzfúziós szövődmények és a transzfúzióval átvihető infekciók, adásához nem kell hospitalizáció, adása kényelmesebb a beteg számára. Hatékonyságát a daganatos betegek anémiájának kezelésében számos klinikai vizsgálatban igazolták (29).

Számos nemzetközi közlemény jelent meg, amely a különböző szintetikus eritropoetinkészítmények alkalmazásának eredményéről számolt be (ESA – eritropoetin-stimuláló szerek). Egy 2008-ban megjelent metaanalízis 12 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit elemezte, amelyekbe összesen 2297 tumoros beteg bevonására került sor. A betegek kemoterápia okozta anémia miatt ESA-terápiában részesültek. Az eredmények alapján a túlélés, tumorprogresszió, illetve tromboembólia okozta halálozás tekintetében az ajánlások (30) alapján alkalmazott ESA szignifikáns változást nem eredményezett a kontrollcsoporthoz hasonlítva (31). Az utóbbi időben azonban egyre nagyobb hangsúlyt kapott az ESA-készítmények

adásának újragondolása, szigorúbb szabályozása. A nemzetközi tudományos folyóiratokban egyre több olyan klinikai vizsgálatot publikáltak, amely az ESA-kezelés negatív eredményeit ismerteti, amelyben az ESA-kezelés gyorsította a tumor progresszióját, növelte a halálozást daganatos betegeknél és jelentős tromboembóliás szövődménnyel járt.

Egy 2009 nyarán megjelent közlemény nagy kérdéseket váltott ki az ESA-kezelés hatékonyságáról és biztonságosságáról. A metaanalízisben összesen 13 933 daganatos beteg 53 klinikai vizsgálatban összegyűjtött adatát elemezték, akik közül az adatelemzés időpontjáig 4993 beteg halt meg. A vizsgálatok heterogenitást mutattak részben az indikáció, részben pedig a hemoglobin-célérték tekintetében. Az ESA alkalmazására részben kemoterápia okozta, részben pedig önmagában a daganat által okozott vagy sugárterápia okozta anémia miatt került sor. Az elemzésbe olyan randomizált klinikai vizsgálatok is belekerültek, amelyek esetében a hemoglobin-célérték jóval a nemzetközi ajánlásokban javasolt 120 g/l felett volt. A metaanalízis eredményei szerint az összes beteg tekintetében az ESA-kezelés kismértékben rontotta ugyan a teljes túlélést (HR – hazard ratio – 1,06; 95% CI: 1,00–1,12), de ez a hatás a kemoterápia okozta anémia miatt történt szupportációt kapó betegek bevonása mellett történő vizsgálatok kizárólagos elemzése során mérskéklődött (32). Összegezve a fenti tanulmány eredményeit, megállapítható volt, hogy a nem várt negatív eredmények hátterében az állt, hogy ebben a metaanalízisben a betegek nem az előírásnak megfelelően kapták az ESA-t. Szá-

mos alkalommal nemcsak a kemoterápia kiváltotta anémia mellett, hanem maga a daganat kiváltotta anémiára, illetve a sugárkezelés alatt is kaptak ESA-kezelést, illetve több alkalommal a magasabb hemoglobin-célérték felett is kaptak tovább a kezelést.

Egy másik, 2009-ben megjelent metaanalízis eredményei alapján a kemoterápia okozta vérszegénység kezelése céljából az ajánlásoknak megfelelően (33) alkalmazott ESA-terápia nem befolyásolta a túlélést (HR: 0,97; 95% CI: 0,85–1,1), azonban a transzfúzió szükségessége emelte a mortalitást (34).

Oster és munkatársai 2012-ben publikált munkájukban (35) összefoglalják az elmúlt években negatív eredménytel zárult nyolc ESA-vizsgálat tanulságait (36–42) (4. táblázat). Ezekben a közleményekben az ESA-kezelés mellett ugyan rövid távú nyereség kialakult, mert csökkent a transzfúzióigény, jobb közérzete alakult ki a betegeknek, jobban tolerálták a kemoterápiát, de kevésbé biztató hosszú távú nyereségről lehetett beszámolni, mert csökkent a betegek túlélése, megnövekedett a lokális recidíva előfordulása. Egyenként elemezve a vizsgálatokat, mindegyik során találhatunk olyan paramétereket, amelyek okai lehetnek a negatív eredményeknek. Az ENHANCE vizsgálatban (36) fej-nyaki tumoros betegeknél a túlélés alacsonyabb volt epoetin-béta kezelés mellett ($p=0,02$). A hemoglobin-célérték nagyon magas volt (>140 g/l), a betegek egy része csak sugárterápiát kapott és nem kapott kemoterápiát. Összesen a 351 betegből 121 kapta meg a megfe-

lelő terápiás protokollt, ezek között nem volt szignifikáns különbség a túlélésben.

Az EPO-CAN-20 (38) vizsgálatban, ahol áttétes nem-kissejtes karcinómás betegek kaptak epoetin-alfa kezelést, szintén rövidebb túlélést igazoltak az ESA-csoportban ($p=0,04$). Ebben a vizsgálatban 300 beteg bevonását tervezték, de csak 70-et vontak be, így a betegszám nagyon alacsony volt. Közülük is csak 23% kapott kemoterápiát, a többi nem, és a hemoglobin-célérték is nagyon magas volt (120–140 g/l).

Az AMG-2001-103 (40) vizsgálatban 989, különböző szolid tumoros beteget kezeltek darbepoetin-alfával. Rövidebb túlélést igazoltak az ESA-csoportban ($p=0,022$). A betegek nagy része nem kapott kemoterápiát és a hemoglobin-célérték >130 g/l volt.

A GOG-0191 (42) vizsgálatban 114 méhnyakrákos beteget kezeltek epoetin-alfával. A 3 éves progressziómentes túlélés rosszabb volt az ESA-karban (58% vs. 65%). Ebben a vizsgálatban is kevés beteg volt, ennek a négyeszeresére volt tervezve a beteglétszám. Korábban bezárták a vizsgálatot a tromboembóliás szövődmények miatt. Bevonáskor nem voltak azonosak a két csoport paraméterei. A placebocsoportba kerültek a kisebb tumorméretű betegek (52%-ban, ill. 33%-ban volt a tumor mérete 5 cm-nél kisebb a placebocsoport javára).

Szemben ezzel a nyolc, negatív eredménnyel zárult ESA-vizsgálattal, számos vizsgálat igazolta, hogy az ESA-kezelés nem befolyásolja a túlélést és a recidívaképződést (43–50).

5. táblázat. Klinikai vizsgálatok SCLC/NSCLC kezelése és ESA mellett

Vizsgálat neve	Tüdőtumor	Kezelés	Betegek száma	EPO típusa	Referencia
EPO-CAN-20	NSCLC	Nincs	70	EPO	38
EPO-GER-22	NSCLC	Kemo/radio	385	EPO	57
EPO-INT-49	NSCLC	Kemoterápia	424	EPO	58
EPO-CAN-15	SCLC	Kemo/radio	104	EPO	54
CC2574-P-169	SCLC	Kemoterápia	130	EPO	56
N93-004	SCLC	Kemoterápia	224	EPO	46
DE-2004-007	SCLC	Kemoterápia	72	DA	55
EPO-GER-20	SCLC	Kemoterápia	93	EPO/DA	59
AMG20010145	SCLC	Kemoterápia	597	DA	48
AMG980297	SCLC/NSCLC	Kemoterápia	92	DA	49
AMG20030232	SCLC/NSCLC	Kemoterápia	15	DA	60
AMG980291	SCLC/NSCLC	Kemoterápia	10	DA	61

SCLC: kissejtes tüdőrák, NSCLC: nem-kissejtes tüdőrák, EPO: eritropoetin, DA: Darbepoetin-alfa

Számos metaanalízis jelent meg az ESA-kezeléssel kapcsolatban Bohlius és munkatársai (33, 51) közlésével. Az előbbiben 9353 betegen végzett 57 klinikai vizsgálatot elemeztek, és nem volt különbség az ESA-kezelt és a placebokezelt

6. táblázat. Az EORTC ajánlása az eritropoetinterápiáról (A, B, C evidenciák)

Eritropoetinkezelés előtt az anémia hátterében álló okokat kell tisztázni Okok: vashiány, vérzés, helytelen táplálkozás, hemolízis stb.	
Az irányelvet a daganatokra és hematológiai kórképekre dolgozták ki	
Az elsődleges cél az életminőség javítása és transzfúziók kerülése	A
Kemoterápia vagy radio-kemoterápia esetén ESA-kezelést Hb 90–110 g/l között kell kezdeni az anémia tünetei szerint	A C
Daganatos anémia (kemo-, kemoradioterápia nélkül): Szelektált betegcsoportban ESA-kezelés Hb 90–110 g/l között esetleg megfontolandó OFF LABEL INDIKÁCIÓ	B
ESA-kezelés megfontolandó bizonyos aszimptomás anémiás daganatos betegekben, akiknél kemoterápiás kezelés zajlik és Hb < 120 g/l, a Hb további csökkenésének megakadályozására az egyéni tényezők figyelembevételével: típus, intenzitás, kemoterápia ideje, kiindulási Hb stb.	B
Hb < 90 g/l esetén a transzfúzió indikációja felmerül. Kiegészítő EPO-kezelés lehetséges a klinikai tünetek és társbetegségek függvényében	B
A 120 g/l hemoglobin-célértéket ne haladja meg a kezelés	B
ESA-kezelésben fix dózisok javasoltak	B
Dózis: – 40 000 NE epoetin-alfa hetente – 30 000 NE epoetin-béta – 2,25 µg/kg darbapoetin-alfa hetente – 500 µg/kg darbapoetin-alfa 3 hetente	A A A A
A dózis emelése nem javasolt, ha 4–8 hét után nincs Hb-emelkedés	B
ESA nem javítja a túlélést vagy a daganatkezelésre adott választ	
Nincs javaslat ESA-kezelésre normális Hb esetén vagy a kezelés kezdetén profilaktikus céllal	A
ESA-kezelés időtartama: 120 g/l hemoglobintértek elérése és a tünetek javulása	C
ESA-kezelésnél a tromboembóliás következmények kockázata 1,6-szeres	A
Orális vaspótlás nem effektív	B
Intravénás vaspótlás effektív	B
Intravénás vaspótlás csak abszolút vagy funkcionális vashiány esetén javasolt (transzferrinszaturáció < 20%)	B

csoport túlélésében, míg az utóbbiban az ESA-kezelteként találtak jobb túlélést.

Glasy és munkatársai 2010-ben megjelent munkájukban (52) 60 klinikai vizsgálat, több mint 15 000 beteg metaanalízisét közölték. Nem találtak az ESA-kezelés mellett szignifikáns változást sem a túlélésben, sem a tumor progressziójában.

Vansteenkiste és munkatársai 2012-ben megjelent metaanalízisükben (53) 12 vizsgálatot elemeztek (38, 46, 48, 49, 54–61), amelyben tüdőtumor miatti kemoterápia indukálta anémia és ESA-kezelés eredményeit dolgozták fel (5. táblázat). A betegek epoetin-alfát, -bétát és darbapoetin-kezelést kaptak a vizsgálatszintű analízisben. Kissejtes és nem-kissejtes karcinóma egyaránt szerepelt a feldolgozásban, melyben betegszintű és vizsgálatszintű metaanalízist is végeztek. A vizsgálatszintű analízisben 2342 beteg értékelésével a túlélést, a progressziót és a transzfúzió szükségességét nézték. A betegszintű analízisben 1009 beteg értékelésével a nemkívánatos mellékhatásokat és a fáradtságot elemezték darbapoetinkezelés mellett. Eredményeik alapján elmondható, hogy az ESA-kezelések tüdődagangatos betegek kemoterápia indukálta anémiájában csökkentik a vértranszfúziók számát, és nem befolyásolják a betegek progressziómentes-, illetve teljes túlélését. Nem volt különbség a kissejtes és nem-kissejtes karcinómás betegek között. Betegszintű adatanalízis során azonban kiderült, hogy a darbapoetinnel kezelt csoportban nagyobb valószínűséggel következhet be tromboembóliás mellékhatás (10,5% vs. 7,2%) illetve pulmonális embólia (1,8% vs. 0,6%) a kontrollcsoporthoz képest.

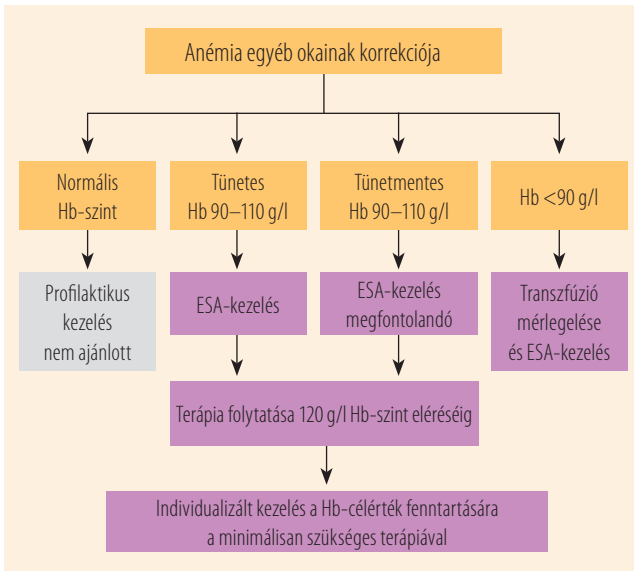
A nemzetközi irányelvek (NCCN, ASCO, ASH, ESMO, EORTC) alapján megállapítható, hogy az ajánlásoknak megfelelően alkalmazott ESA-kezelés csökkenti a daganatos betegek transzfúzióigényét, növeli a hemoglobin szintjét és jelentősen javítja a betegek életminőségét (8, 30, 76). A fent említett ajánlások úgy nyilatkoznak, hogy nincs szignifikáns kapcsolat az ESA-kezelés és tumoros betegek túlélése között (30).

Napjainkban a klinikusok az ESA-k széles választékát használhatják a mindennapi gyakorlatban. A nemzetközi (NCCN, ASCO, ASH, EORTC, ESMO) és hazai irányelvek összefoglalják az ESA-k adásának helyes indikációját, biztonságosságát és helyes adagolását (6. táblázat, 1. ábra).

MIKOR ADJUNK ESA-T?

Az ESA-terápia Magyarországon finanszírozottan here-tumor, emlődaganat, tüdőtumor, malignus lymphoma, myeloma multiplex és ováriumtumor nem kuratív kemoterápiás kezelése által kiváltott tünetes anémiában adható, a megfelelő indikációban (62).

1. ábra. Az anémia kezelése az EORTC ajánlása alapján



A hemoglobinszint 100 g/l alatt kell, hogy legyen az ESA-terápia megkezdése előtt. A kezelés megkezdése előtt az anémia etiológiájának vizsgálata szükséges. Az ESA-készítmények kizárólag kemoterápia okozta anémia kezelésére használhatók. Egyéb okok, pl. daganat vagy sugárterápia miatti anémia kezelésére nincs törzskönyvezve. Az ESA-terápia kizárólag nem kuratív céllal alkalmazott kemoterápia mellett adható, kuratív célú kemoterápia mellett nem finanszírozott. A kemoterápia célját a kezelőorvos dönti el. A kemoterápia indukálta anémiának tünetesnek is kell lennie ahhoz, hogy ESA-t adhassunk. A leggyakoribb tünetek a tachycardia, tachypnoe, perifériás ödéma, amelyet mellkasi fájdalom, fáradtság érzése, terhelésre jelentkező nehézlégzés, szédülés, gyengeség és fülzúgás kísérhet. Amennyiben a betegnél még nem jelentkeznek tünetek, obszerváció és szükség szerint vaspótlás javasolt. A betegnek a második héttől a hatodik hétig hetente kétszer kell vérképkontrollt végezni az ESA-terápia mellett.

Az ESA olyan esetekben alkalmazható, amikor a daganat nem érinti a csontvelőt. Az ESA-terápia bevezetése előtt a beteg vasháztartását rendezni kell, és ezt a betegdokumentációban is rögzíteni kell. Ez történhet orális vagy parenterális vaskészítményekkel egyaránt. A nemzetközi irodalmak szerint a parenterális vaspótlás effektívebb. Akkor fontos vasat vizsgálni és pótolni, ha az anémia mikrocitás. Ha a fenti feltételeknek megfelel a beteg, akkor az ESA-kezelés elkezdhető a megfelelő dózisban és gyakorisággal. Magyarországon jelenleg háromféle eritropoetin (alfa, béta, zéta) és a darbepoetin van forgalomban.

Az ESA-terápia eredményességét a hematológiai paraméterek alapján lehet megítélni. Akkor mondható ki, hogy az

ESA-kezelésre reagál a beteg, ha a szérum-Hb-szint változása nagyobb, mint 10 g/l, vagy a retikulocitaszám nagyobb, mint 40 000 sejt/μl 4-6 hetes ESA-terápiát követően. A 4 hét az epoetin-alfa, a 6 hét a darbepoetin-alfa készítményekre vonatkozik. A dózistitrálás alapja a Hb-célérték fenntartása, vagyis a lehető legalacsonyabb dózissra kell a beteget beállítani, amivel még a célérték fenntartható. Ha a kezelésre nem reagál a beteg, akkor a fenti paraméterek nem teljesülnek 4-6 hét kezelést követően. Ebben az esetben dózisemelés/dózisismétlés lehetséges a gyógyszerek alkalmazási leiratai szerint, majd a hematológiai paraméterek újraértékelése következik a 8-9. héten. Amennyiben a dózisemeléssel/ismétléssel stabilan tartható a beteg hemoglobinszintje, a gyógyszeres terápia folytatható.

A kezelést akkor kell abbahagyni, ha a dózisemeléssel sem érünk el eredményt 8-9 héten belül, vagy a beteg hemoglobinértéke a terápiás célértéket (120 g/l) meghaladta. A célérték elérésekor vagy annak közelében a szerek törzskönyvében előírt dózisredukcióra, a célérték meghaladásakor a kezelés felfüggesztésére lehet szükség. Ha a kemoterápiás kezelés alatt ismételt a célérték alá esik a beteg hemoglobinértéke, akkor az ESA-kezelés visszaadható. A kemoterápiás kezelés befejezését követő negyedik hétig adható csak az ESA-kezelés, ha még mindig 120 g/l alatt van a hemoglobinérték.

A kemoterápia indukálta anémia miatt adott ESA-kezelést szigorúan dokumentálni kell a beteg forrásadatai között. Ki kell térni arra, hogy a beteg nem kuratív céllal kapta a kezelést a kemoterápia indukálta anémiájára, amely panaszos volt, a kezelést milyen hemoglobinérték mellett kezdte el a kezelőorvos, és az ESA-kezelés mellett milyen vaskészítményt használ a beteg. A kezelés abbahagyásakor rögzíteni kell, hogy mi miatt lett felfüggesztve.

AZ ESA-KEZELÉS MELLÉKHATÁSAI

A vérnyomás-emelkedés nagyobb valószínűsége miatt az FDA azt ajánlja, hogy naponta ellenőrizték a betegek a vérnyomásukat, és az antihipertenzív terápiát ennek megfelelően változtassák az ESA-kezelés alatt. Hetente kétszer szükséges vérképkontroll a második héttől a kezelés mellett, és a hemoglobin-célértéket (120 g/l) szem előtt kell tartani a kezelés alatt mindvégig. Trombózis, embólia, koronáriatörténés vagy stroke esetén azonnal fel kell függeszteni a kezelést. Epilepsziás betegnél rohamot indukálhat. Migrénes fejfájások gyakrabban jelentkezhetnek az ESA-kezelés alatt (63).

Az elmúlt években megjelent nemzetközi közlemények megnövekedett vénás tromboembóliás (VTE) szövődményeket igazoltak az ESA-kezelés mellett. Ezek egy részénél a hemoglobin-célérték jóval magasabb volt, mint a meg-

engedett. Az utóbbi években megjelent metaanalízisek is igazolták azonban az ESA-kezelés mellett emelkedett trombotikus szövődményeket (48–69%) (52, 64, 65). Glaspy és munkatársai 2010-es munkájában 44 klinikai vizsgálat metaanalízisében emelkedettnek igazolta a vénás tromboembóliás szövődményeket (OR=1,48) (52). Az ESA-kezelés mellett az emelkedett VTE szövődmények miatt profilaktikus kis molekulású heparin kezelést javasolnak. Rodriguez és munkatársai 2012-ben megjelent összefoglaló közleményükben (66) igazolták, hogy a tüdődaganatos betegek között ESA-kezelés nélkül is magas a VTE kockázata (7,3–13,6%). Ezen belül azt találták, hogy NSCLC-s betegek között magasabb a kockázata, mint SCLC esetén. Ezt az amúgy is magas VTE-kockázatot a kemoterápiás kezelés, célzott terápiák, műtétek, hormonterápiák és a szükség esetén bevezetett ESA-kezelés emeli.

Ismert tény, hogy az onkológiai betegekben a VTE kockázata 6-7-szer magasabb, mint az átlagpopulációban. A daganatos betegek 15-20%-ánál alakul ki VTE, ennek a 9%-a halálos lehet. Tüdőrákban, ami a magas kockázatú betegségek közé tartozik, 20-szor gyakoribb a VTE előfordulása, mint az átlagpopulációban (67). A VTE kockázati tényezői közé tartozik az alacsony hemoglobinszint (<100 g/l), az emelkedett trombocitaszám (>350 G/l), emelkedett fehérvérsejtszám (>11 G/l) és az emelkedett BMI (>35 kg/m²). A VTE kockázati értékét mindig fel kell mérni a daganatos betegeknél. Ehhez ad segítséget a Khorana értékelő táblázat, amely a fenti paramétereket veszi figyelembe. Ha nagyobb mint 3 pontértéket találunk, akkor a VTE kockázata magas, tehát antikoagulálás szükséges. Emiatt a tüdődaganatos betegeknél LMWH profilaktikus adása javasolt, ha nincs kontraindikációja (68).

MEGBESZÉLÉS

A kemoterápia indukálta anémia kezelésének két lehetséges útja a vörösvértest-transzfúzió, illetve a humán rekombináns eritropoetin (ESA) készítmények adása. Hazánkban forgalomban van az eritropoetin-alfa, eritropoetin-béta, eritropoetin-zéta és a darbepoetin. A nemzetközi és hazai ajánlások alapján az ESA-kezelést 100 g/l hemoglobinszint alatt lehet elkezdni és a terápiás célérték a 120 g/l.

Az ESA-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát számos nemzetközi és hazai közlemény is alátámasztja. Számos adat áll rendelkezésünkre a tüdődaganatos betegek ESA-terápiájával kapcsolatosan is (9). Nem-kissejtes tüdődaganatos betegek esetében randomizált, kettős-vak, kontrollált vizsgálat során, platinaalapú kemoterápiás kombináció alkalmazása mellett az eritropoetin-béta szignifikánsan emelte a betegek hemoglobinszintjét, placebohoz hasonlítva. A vizsgálat során eritropoetin okozta mellékhatást nem észlelték.

A daganatos betegek ESA-kezelésével kapcsolatos nemzetközi ajánlások (EORTC, NCCN, ESMO, ASCO) segítséget nyújtanak a kezelőorvosoknak (8, 30, 76). Az ajánlások a legmagasabb szintű bizonyítékokkal alátámasztják, hogy az ESA-k alkalmazása daganatban szenvedő betegekben előnyös a hemoglobinszint alakulása tekintetében kemoterápia okozta anémia esetén. Szintén a legmagasabb szintű bizonyíték áll az ESA-kezelés 100 g/l alatti hemoglobinszint esetén történő bevezetése mellett (az anémia okozta tünetek figyelembevételével). A kezelés hemoglobin-célértéke 120 g/l (1. ábra).

Magyar közlemények is igazolták az ESA-kezelés hatékonyságát tüdődaganatos betegek kemoterápia okozta anémiájának kezelésében. Először csak kissejtes tüdőrákban volt lehetőségünk adni ESA-terápiát, majd később kibővült a nem-kissejtes karcinómára is. Egy 2005 végén megjelent közlemény a magyarországi AMULET vizsgálat interim eredményeiről számolt be (69). Ebben hematológiai és szolid tumoros betegek anémiáját kezelték háromhetente adott darbepoetin-alfával (DA). Összesen 254 beteg került a vizsgálatba, közülük 143-at kezelték szolid tumor miatt. Az összes beteg körében közel 25%-os volt a kissejtes tüdődaganat előfordulása. Az összesített magyar adatok azt igazolták, hogy a háromhetente adott DA szignifikánsan csökkentette a kemoterápia alatti transzfúzióigényt, emelte a hemoglobinszintet és a kezelés alatt javította a betegek életminőségét.

Munkacsoportunk a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján ez időben nyolc kissejtes karcinómás beteg esetét dolgozta fel háromhetente adott darbepoetinkezelés mellett (70, 71). E kezelésnek köszönhető, hogy a hemoglobinszintet eredményesen tudtuk emelni, és a kemoterápiás kezeléshez megfelelő szinten tartani. A nyolc beteg közül kettő esetében volt szükség transzfúzióra, ami a nemzetközi adatokhoz (27%) hasonló (12), 25%-os gyakoriságot jelentett betegeink körében. A fenti adatok azt igazolták, hogy jobb terápiás választ várhatunk, ha az ESA-kezelést a lehetőségekhez képest legkorábban elkezdjük, tehát a megengedett hemoglobinszintnél vagy közel ez érték alatt.

Munkacsoportunk 2008-ban kissejtes karcinómás betegek kemoterápiás kezelése mellett kialakult anémia miatt adott eritropoetin-béta kezelés hatékonyságáról és a betegek életminőségének a változásáról számolt be (72). Az adatgyűjtés eredményei alapján a kemoterápia mellett alkalmazott eritropoetin-béta kissejtes tüdőrákban megelőzte a várható életminőség-romlást, sőt, az életminőséget jellemző összpontszám szignifikáns javulását eredményezte. Az életminőség egyes részelei – tachycardia, gyengeség – javultak az eritropoetin-béta szupportáció mellett. A szédülés, ECOG-pontszám tekintetében a kezelése során szignifikáns változást nem észleltünk, a nehézlégzés nem volt megítélhető önmagában, a kísérőbetegségek pontos feltérképezése nélkül.

2010-ben nem-kissejtes karcinómás betegeinknek adott eritropoetin-béta szupportációs kezelés hatékonyságát és az életminőségre gyakorolt hatását publikáltuk (73). A betegek átlagos, ESA-terápia előtti hemoglobinkoncentrációja $96,31 \pm 6,72$ g/l volt (átlag $\pm$ SD). Az anémia szupportációjának befejezésekor az átlagos hemoglobinkoncentráció szignifikáns mértékben magasabb, $111,63 \pm 14,05$ g/l volt ($p < 0,05$). A 19 beteg kezelése során 4 esetben volt szükség transzfúzióra. A betegeknek az ESA bevezetését megelőző átlagos életminőséget jellemző teljes pontszáma $22,89 \pm 5,67$ volt, és szignifikáns mértékben javult a szupportáció mellett ($27,84 \pm 6,14$; $p < 0,05$). A kemoterápia okozta anémiában szenvedő betegek életminőségének eritropoetin-béta szupportáció mellett észlelt javulása megnyilvánult az alábbi részpontszámok szignifikáns mértékű javulásában: szédülést, tachycardiát, gyengeséget jellemző részpontszámok.

Az elmúlt években megjelent számos, negatív és pozitív eredménnyel zárult nemzetközi klinikai vizsgálat és metaanalízis eredményei alapján kimondható, hogy a megfelelő indikációban, nem kuratív kemoterápia indikálta panaszos anémia kezelésére, és a hemoglobin-célérték szigorú megtartásával adott ESA-kezelés kemoterápia okozta anémia esetén szignifikánsan javítja a betegek életminőségét, emeli a hemoglobinszintet, jól tolerálható és nem befolyásolja a túlélést és a tumor progresszióját (74, 75). Több közlemény igazolta, hogy az ESA-kezelés mellett több a tromboembóliás szövődmény, ami tüdődaganatos betegeknél kezelés nélkül is magasabb. Egyes közlemények szerint a tüdődaganatos betegeknél 20-szor nagyobb a VTE előfordulása, mint az átlagpopulációban (67). Ezt az amúgy is magasabb VTE-előfordulási valószínűséget a kemoterápiás kezelések, célzott kezelések, hormonterápia és az ESA-kezelés csak növelik. A VTE kockázatát felmérő ponttáblázatot javasoljuk használni, és ha nagy kockázatot kapunk, ami magasabb, mint 3-as pontérték, akkor javasoljuk az LMWH-profilaxist, ha nem kontraindikált (68).

A nemzetközi és hazai adatelemzések eredményei felhívják a figyelmet az időben bevezetett ESA szupportáció által biztosított jobb életminőség és alacsony transzfúziós szükséglet elérésének lehetőségére tüdődaganatos betegeink aktív kemoterápia által kiváltott anémiájának kezelésében.

IRODALOM

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* 40:2293–2306, 2004
2. Engert A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. *Ann Oncol* 16:1584–1595, 2005
3. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322:1689–1692, 1990

4. Müller V, Tamási L, Gálffy G, Losonczy Gy. A tüdőrák miatt kemoterápiában részesített betegek szupportív kezelése a mindennapi gyakorlatban. *Magyar Onkológia* 56:159–165, 2012
5. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 95:1650–1659, 1995
6. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 91:1616–1634, 1999
7. Langer CJ, Hirsch FR, Cortes-Funes H, et al. Targeted molecular mechanisms of epoetin alfa. *Lung Cancer* 41(Suppl 1):S133–145, 2003
8. NCCN Guideline-2013. Cancer and chemotherapy induced anemia
9. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anaemia and fatigue. *Semin Oncol* 25:43–46, 1998
10. Tamási L, Müller V, Eszes N, et al. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia in lung cancer: results of a retrospective Hungarian real-life clinical data analysis. *Exp Opin Drug Saf* 10:503–507, 2011
11. Auclerc G, Meric JB, Pommeyrol A, et al. Anaemia in cancer patients before treatment. *Bull Cancer* 90:128–132, 2003
12. Brahimi-Horn C, Pouyssegur J. The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolism, growth and invasion. *Bull Cancer* 93:E73–80, 2006
13. Szenajch J, Wcislo G, Jeong JY, et al. The role of erythropoietin and its receptor in growth, survival and therapeutic response of human tumor cells: From clinic to bench – a critical review. *Biochim Biophys Acta* 1806:82–95, 2010
14. Acs G, Acs P, Beckwith SM, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 61:3561–3568, 2001
15. Takeshita A, Shinjo K, Higuchi M, et al. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis. *Br J Haematol* 108:55–63, 2000
16. Elliott S, Sinclair AM. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics* 6:163–189, 2012
17. 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
18. Lövey J, Bereczky B, Gilly R, et al. Recombinant human erythropoietin alpha improves the efficacy of radiotherapy of a human tumor xenograft, affecting tumor cells and microvessels. *Strahlenther Onkol* 184:1–7, 2008
19. Dome B, Timar J, Dobos J, et al. Identification and clinical significance of circulating endothelial progenitor cells in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 66:7341–7347, 2006
20. Kataoka M, Moriya Y, Moriguchi Y, et al. Effect of erythropoietin on human tumor growth in xenograft models. *Mol Med Rep* 3:95–101, 2010
21. Dunlop EA, Maxwell AP, Lappin TR. Impaired downregulation following erythropoietin receptor activation in non-small cell lung carcinoma. *Stem Cells* 25:380–384, 2007
22. Paul I, Lappin TR, Maxwell P, Graham AN. Pre-operative plasma erythropoietin concentration and survival following surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 51:329–334, 2006
23. Tóvári J, Pirker R, Timár J, et al. Erythropoietin in cancer: an update. *Curr Mol Med* 8:481–491, 2008
24. Rózsás A, Ostoros Gy, Hegedűs B, et al. Az erythropoietin jelátvitel szerepe humán nem-kissejtes tüdőrákban. *Med Thorac* 2013 (in press)
25. Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 2):22–28, 1999
26. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7580–7584, 1985
27. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 2:1175–1178, 1986

28. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 322:1693–1699, 1990
29. 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
30. Bokemeyer 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
31. Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin- β 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* 99:14–22, 2008
32. 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* 373:1532–1542, 2009
33. 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
34. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 27:2838–2847, 2009
35. Oster HS, Neumann D, Hoffmann M, Mittelman M. Erythropoietin: the swimming pendulum. *Leuk Res* 36:939–944, 2012
36. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362:1255–1260, 2003
37. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 122:394–403, 2003
38. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 25:1027–1032, 2007
39. Overgaard J, Hoff C, San Hansen H, et al. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp (R)) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) – the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 randomized trial. *Eur J Cancer* 5(Suppl):7, 2007
40. Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 26:1040–1050, 2008
41. Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer – outcome on prognosis. *Ann Oncol* 22:1999–2006, 2011
42. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, 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* 108:317–325, 2008
43. Blohmer JU, Wurschmidt F, Petry U, et al. Results with sequential adjuvant chemo-radiotherapy 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. *Ann Oncol* 15(Suppl 1):abstr 477PD, 2004
44. 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* 26:592–598, 2008
45. Crawford J, Robert F, Perry MC, et al. A randomized trial comparing immediate versus delayed treatment of anemia with once-weekly epoetin alfa in patients with non-small cell lung cancer scheduled to receive first-line chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2:210–220, 2007
46. 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
47. Moebus V, Lueck H, Thomssen C, et al. The impact of epoetin-alfa 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* 25(18 Suppl):569, 2007
48. Pirker R, Ramlau RA, Schuette 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* 26:2342–2349, 2008
49. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 94:1211–1220, 2002
50. Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 23:2606–2617, 2005
51. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:489–498, 2005
52. 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* 102:301–315, 2010
53. Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer* 76:478–485, 2012
54. Goss G, Feld R, Bezjak A, et al. Impact of maintaining Hb with epoetin alfa on time to progression (TTP), overall survival (OS), quality of life (QOL), and transfusion reduction in limited disease SCLC patients. *Lung Cancer* 49:S53, 2005
55. Nagel S, Kellner O, Engl-Riedl W, et al. Darbepoetin alfa (DA) did not appear to affect progression free survival (PFS) and overall survival (OS) adversely in patients with small cell lung cancer (SCLC): a randomized phase II trial of high dose chemotherapy with carboplatin and etoposide with or without concomitant darbepoetin alfa. *Ann Oncol* 19(Suppl 8):S118, 2008
56. Thatcher N, De Campos ES, Bell DR, et al. Epoetin alfa prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 80:396–402, 1999
57. Debus J, Hindermann S, Morr H, et al. Epoetin alfa (EPO) and survival in patients with non-resectable NSCLC – interim results. Presented at the German Medical Sciences Meeting, 2006. <http://www.egms.de/en/meetings/dkk2006/06dkk257.shtml>
58. Milroy R, Scagliotti G, van den Berg PM, et al. Early intervention with epoetin alfa maintains hemoglobin (HB) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer* 41:S74, 2003
59. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev* CD007303. doi:10.1002/14651858.CD007303.pub2, 2009
60. Hernandez E, Ganly P, Charu V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa 300 micrograms for treatment of chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin* 25:2109–2120, 2009

61. Kotasek D, Steger G, Faught W, et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer* 39:2026–2034, 2003
62. A kemoterápia következtében kialakult anémia kezelése Magyarországon. OEP-protokoll, www.oep.hu
63. Horváth A, Kocsis J. Mikor, kinek és hogyan adjunk eritropoesist stimuláló szert szolid tumoros betegekben? *Tüdőgyógyászat* 4:32–35, 2008
64. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoetin and darbepoetin administration for the treatment of cancer associated anemia. *JAMA* 299:914–924, 2008
65. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reimen T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis. *CMAJ* 180:E62–71, 2009
66. Correas-Rodríguez L, Blais N. Lung cancer associated venous thromboembolic disease: A comprehensive review. *Lung Cancer* 75: 1–8, 2012
67. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2:1760–1765, 2004
68. Az antikoaguláns kezelés irányelvei. *Egészségügyi Közlöny* 4:1214–1283, 2010
69. Zsiray M. A magyarországi AMULET vizsgálat eredményei. *Curr Opin Oncol* (magyar kiadás) 1:17–20, 2005
70. Gálffy G, Bartusek D. Darbepoetin-alfával szerzett tapasztalatok tüdőrákos betegek kemoterápia okozta anaemiájában. *Curr Opin Oncol* (magyar kiadás) 2:21–24, 2006
71. Gálffy G, Bartusek D. A darbepoetin-alfa kezelés hatékonysága kissejtes tüdőrákos betegek kemoterápia okozta anémiájában. *Med Thorac* 59:2003–2007, 2006
72. Gálffy G, Magyar P, Tamási L. Az életminőség alakulása kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek eritropoetin-béta kezelése mellett. *Amega* 15:28–32, 2008
73. Tamási L, Gálffy G. Eritropoetin-béta kezelés tüdőrákban – Hatékonyság és életminőség-javulás a klinikai gyakorlatban. *Orvosi Hetilap* 151:1684–1688, 2010
74. Macpherson IR, Lindsay CR, Read NS. Recombinant human epoetin beta in the treatment of chemotherapy-related anemia. *Ther Clin Risk Manag* 5:261–370, 2009
75. Spaeth D. Epoetin beta once weekly: review of its efficacy and safety in patients with chemotherapy-induced anemia. *Exp Rev Anticancer Ther* 8:875–885, 2008
76. 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* 28:4996–5010, 2010