

Kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg anaemiájának kezelése

Tamási Lilla, Wollák András

TREATMENT OF ANAEMIA IN A PATIENT WITH SMALL CELL LUNG CANCER

BEVEZETÉS – Daganatos betegek körében gyakori szövődmény az anaemia, amelyet vagy maga a betegség, vagy az onkológiai kezelés okozhat. A vérszegénység rontja a betegek életminőségét, nehezíti a kemoterápia megfelelő időközönként és adagokban történő alkalmazását. Daganatos betegek vérszegénységében az erythropoiesis stimuláló fehérjékkel (ESP) végzett kezelés emeli a hemoglobinszintet, csökkenti a vörösvértest-transzfúzió igényét, javítja az életminőséget. Kissejtes tüdőrákos beteg kemoterápia okozta anaemiája esetén a közelmúltban hazánkban is hozzáférhetővé vált az ESP-kezelés.

ESETISMERTETÉS – A jelen közleményben egy 64 éves, kissejtes tüdőcarcinomás nőbeteg két évet meghaladó túlélését ismertetjük. Két vonalban történt kemoterápia irradiáció, illetve darbepoetin-alfa-szupportáció mellett. Az anaemia darbepoetin-alfával történt sikeres kezelése lehetővé tette a kemoterápia kellő időközönként és adagban való alkalmazását.

KÖVETKEZTETÉSEK – Tapasztalataink alapján az ESP-kezelés megfelelő indikációban megkönnyíti a kissejtes tüdőrákban szenvedő páciensek el látását és javítja a betegek életminőségét.

kissejtes tüdődaganat, kemoterápia, anaemia, életminőség, darbepoetin

INTRODUCTION – Anaemia is a common complication among patients with malignant tumours, and is due to the disease itself or to the oncologic treatment. Anaemia worsens the patient's quality of life and hampers anti-cancer treatment in the appropriate intervals and doses.

Erythropoiesis stimulating protein therapy in the anaemia of oncologic patients raises the haemoglobin level, reduces the need for red blood cell transfusion and improves quality of life. This drug has recently become accessible in Hungary for the treatment of chemotherapy-induced anaemia in patients with small cell lung cancer.

CASE REPORT – In this paper the case of a 64-year-old woman with small cell lung cancer who survived for more than 2 years is presented. Two-line chemotherapy was administered together with irradiation and darbepoetin alpha supportation. The successful treatment of anaemia with darbepoetin alpha permitted the administration of chemotherapy in the necessary intervals and doses.

CONCLUSIONS – The adequate use of erythropoiesis stimulating protein facilitates the management of patients with small cell lung cancer, and improves their quality of life.

small cell lung cancer, chemotherapy, anaemia, quality of life, darbepoetin

dr. Tamási Lilla (levelező szerző/correspondent), dr. Wollák András: Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika/Semmelweis Medical University, Department of Pulmonology; H-1125 Budapest, Diós árok út 1/C. E-mail: tamasi@pulm.sote.hu

Érkezett: 2007. január. 15.

Elfogadva: 2007. május 8.

Adaganatos betegek körében gyakori kísérő tünet az anaemia, amelyet maga az alapbetegség vagy az onkológiai kezelés okozhat. A kemoterápia mieloszuppresszív, valamint a vesetubulusok eritropoetint szecernáló sejtjeit pusztító hatása fokozhatja a vérszegénységet. Daganatos betegekben kimutatták, hogy az anaemia súlyosságához képest a vérben aránytalanul alacsony a keringő eritropoetin mennyisége (1).

Az anaemia jelentősen rontja a beteg életminőségét. Az alacsony hemoglobinszint csökkenti a kemoterápia hatékonyságát (2). Az alacsony szöveti oxigénkoncentráció elősegíti a tumor progresszióját a fokozottan

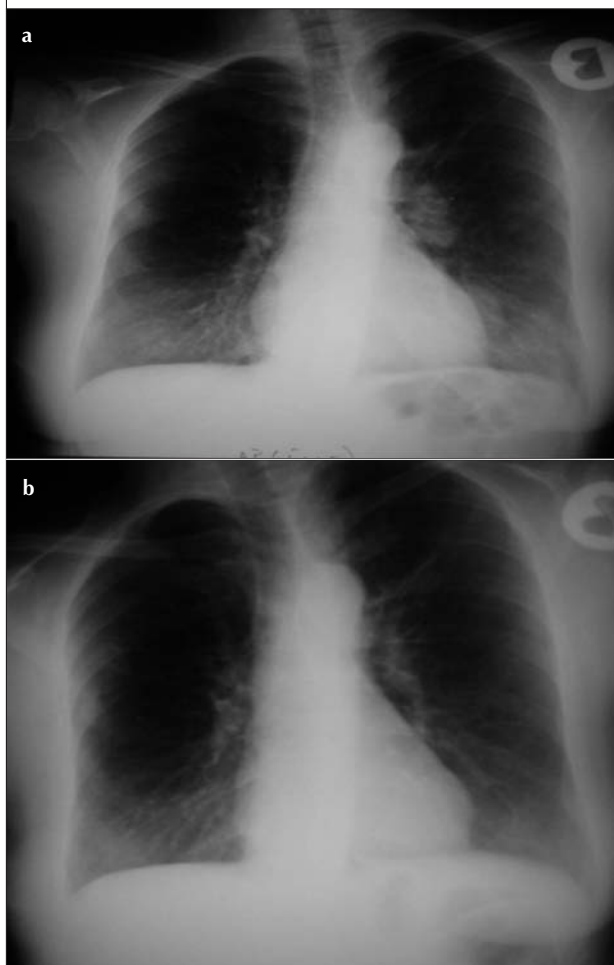
termelődő VEGF (vascular endothelial growth factor) révén; az excesszív mértékű VEGF hozzájárulhat a metasztázisok érhalózatának kialakulásához (3).

Az intratumoralis, lokális hypoxia elősegíti a tumoros progressziót, befolyásolja a daganatsejtek anyagcseréjét, valamint az angiogenezist; azonban kiváltásában és fenntartásában a szisztémás anaemia jelentősége kisebb a daganatszövet rossz vérrellátásához képest (4). Laboratóriumi körülmények között, in vitro myelomasejteken történt kísérletek során az ESP- (erythropoiesis stimuláló protein) kezelés tumorelles immunválaszt fokozó hatását igazolták (5).

Az életminőséget jelentősen rontó hatása ellenére a

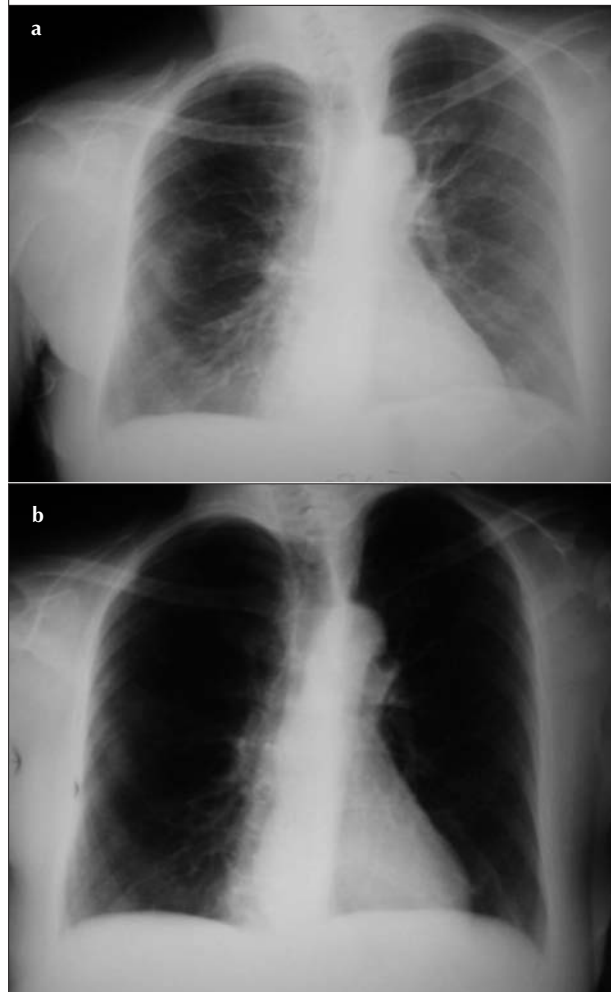
1. ÁBRA

A kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg mellkas-röntgenfelvétele a platina-etoposid kemoterápia, illetve irradiáció bevezetése előtt (a), illetve a kemo-radio-terápia után (b)



2. ÁBRA

A kissejtes tüdődaganatban szenvedő beteg mellkas-röntgenfelvétele a cyclophosphamid-epirubicin-vincristin kemoterápia előtt (a), illetve azt követően (b)



daganatos betegek 53,7%-ának vérszegénységét nem kezelik (6).

Esetismertetés

A 64 éves, dohányos nőbeteget fogyás, hőemelkedés és bal oldali pulmonalis infiltratum miatt 2004 végén vettük fel klinikánkra. A mellkas-röntgenfelvételen látott bal oldali infiltratum háttérében a hisztológiai vizsgálat kissejtes tüdőcarcinomát igazolt. A „staging” vizsgálatok során távoli áttétet nem találtunk, a mellkas-CT-vizsgálat az alapfolyamat jelenlétét igazolta.

Az onkológiai konzílium kombinált kezelésként platina (80 mg/m²) és etoposid (3×200 mg iv.) kemoterápiát javasolt hat ciklusban, háromhetente adva, a harmadik ciklust követő percutan irradiáció (50 Gy) mellett. Az 1. ábrán a beteg mellkas-röntgenfelvétele látható az első vonalban adott kemoterápia előtt, illetve a hatodik ciklus citosztatikus kezelés és a percutan irradiáció után. A kezeléssel jelentős regressziót sikerült elérni, a beteg életminősége az antiemetikus kezelés és az ESP-szupportáció mellett kielégítő volt. A kemoterápia utolsó ciklusát 2005 őszén kapta.

Néhány hónapos remisszió után progressziót észleltünk. A második vonalban alkalmazott kemoterápia négy ciklus cyclophosphamid (600 mg/m²), epirubicin (60 mg/m²), vincristin (1,4 mg/m²) kombináció volt. A 2. ábrán a beteg mellkas-röntgenfelvétele látható a második vonalban adott kemoterápia előtt, illetve azt követően. 2006 novemberében súlyos csontfájdalmi háttérében multiplex csontáttétet igazoltunk, majd 2007 legelején elvesztettük a beteget.

Anaemiát először az első vonalban adott kemoterápia második ciklusát követő hetedik napon észleltünk (hemoglobinszint: 10,8 g/dl). Ekkor vezettük be az ESP-kezelést, ami a háromhetente, a kemoterápiával szinkron adagolt 500 µg darbepoetin-alfa adását jelentette (Aranesp előretöltött fecskendő).

A beteg a két vonalban adott kemoterápia mellett – kétciklusnyi megszakítással, amelyek alkalmával 12 g/dl feletti hemoglobinszintet mértünk – végig kap-

ta az ESP-szupportációt. A darbepoetin-alfa-kezelésnek mellékhatását nem észleltük. A 3. ábra a hemoglobintételek alakulását mutatja be a kezelés során. A vérvételek az egyes kemoterápiás ciklusok után négy-nyolc nappal történtek. A darbepoetinkezelés első adagját a beteg az első vonalban adott kemoterápia második ciklusának hetedik napján, az utolsót pedig a második vonalban adott citosztatikus kezelés negyedik ciklusának hetedik napján kapta.

Megbeszélés

Az anaemia terápiajának két lehetséges útja a vörösvértest-transzfúzió, illetve az ESP-készítmények alkalmazása.

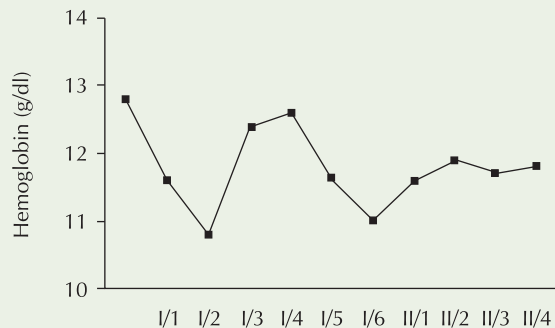
Az erythropoiesis során a legkorábbi, e vonalhoz tartozó sejt az úgynevezett BFU-E (burst forming unit), amely felszínén hordozza az eritropoetinreceptorokat. A BFU-sejteknek azonban az elköteleződéshez és proliferációhoz szükségük van a csontvelői stromasejtek által termelt nem sejtvonalspecifikus növekedési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

Az utóbbi időben egyre több vizsgálat bizonyította eritropoetinreceptorok jelenlétét számos sejt típuson, többek között tumorsejteken is. Az eritropoetin direkt sejtszintű hatása a cytoprotectio, azaz hypoxiás körülmények között javítja a sejtek túlélését. A fentiek alapján felmerült annak a lehetősége, hogy az eritropoetin tumorsejtekre gyakorolt direkt hatása a daganatsejtek túlélését elősegítené, illetve tumorprogressziót okozna. Humán melanomasejtekben vizsgálták az eritropoetinnek a szignáltranszdukcióra (az Akt-függő jelátvitelre) gyakorolt közvetlen hatását. Az eredmények alapján felmerült annak a lehetősége, hogy az eritropoetin az Akt-függő jelátvitel útján növeli a melanomasejtek túlélését (7).

Az eritropoetin direkt sejtszintű hatásait tüdő eredetű malignus sejteken is vizsgálták. Nem kissejtes tüdődaganat sejtjei esetében a rekombináns eritropoetin terápia koncentrációja nem fokozta a tumorsejtek növekedését (8). *Tóvári* és munkatársai vizsgálatában a humán laphámrák és colorectalis carcinomasejtek rekombináns eritropoetinnel történt kezelése növelte a tumor endothelsejtjeinek mennyiségét, fragmentálttá tette 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 munkatársai igazolták, hogy a rekombináns humán eritropoetin – még az eritropoetinreceptor-pozitív daganatsejtek esetében is – megváltoztatja a daganatok kisméretű véredényeinek

3. ÁBRA

A beteg hemoglobintételeinek (g/dl) alakulása a kezelés során. A vérvételek az egyes kemoterápiás ciklusok után négy-nyolc nappal történtek. Az ESP-kezelés első adagját a beteg az első vonalban adott kemoterápia második ciklusának hetedik napján kapta



Vízszintes tengely: I az első vonalban alkalmazott kemoterápia hat ciklusa; II második vonalban alkalmazott kemoterápia négy ciklusa

falszerkezetét, illetve javítja az 5-FU daganatellenes hatékonyságát (9).

Az ESP-kezelés klinikai hatékonyságát és biztonságát számos nemzetközi közlemény támasztja alá. Tüdődaganatos betegek esetében (N=297; kissejtes 29%, nem kissejtes 71%) randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat során, a megfelelő kemoterápiás kombináció alkalmazása mellett, a darbepoetin-alfa-terápia számos kedvező hatását mutatták ki:

- szignifikánsan emelte a betegek hemoglobinszintjének értékét ($p < 0,001$);
- szignifikánsan csökkentette a transzfúziót igénylő betegek arányát (27% versus 52%; $p < 0,001$);
- szignifikánsan csökkentette a transzfúziók során beadott vér mennyiségét (0,67 egység versus 1,92 egység; $p < 0,001$);

– szignifikánsan javította a betegek életminőségét (FACT-F skála, $p = 0,019$).

A vizsgálat során vérátömlesztésre a placebo csoport betegeinek 52%-ában, az aktív csoportban pedig 27%-ban volt szükség. A nem várt események gyakorisága a darbepoetin-alfa- és a placebo csoportban megegyezett, és darbepoetin-alfa-ellenes ellenanyagok megjelenését sem tapasztalták az aktívan kezelt betegcsoportban (10).

Boblius és munkatársai 2006-ban közölt nagy összefoglaló tanulmányukban 57 klinikai vizsgálat (összesen 9353 vizsgált beteg) adatait elemezték. Az ESP-kezelés szignifikánsan csökkentette a transzfúziós igényt (relatív kockázat 0,64; 95%-os konfidenciaintervallum mellett), azonban kissé emelte a thromboemboliás szövődmények rizikóját (relatív kockázat 1,67; 95%-os konfidenciaintervallum mellett) (11).

Az életminőséget jelentősen rontó hatása ellenére a daganatos betegek több mint felének vérszegénységét nem kezelik.

Egy másik tanulmányban a darbepoetin-alfa háromhetente történő alkalmazása mellett 23%, a heti adagolás mellett pedig 30% volt a transzfúzióra szoruló betegek aránya (12).

Magyarországon az onkológiai, pulmonológiai és hematológiai centrumok bevonásával jelenleg is folyamatban van egy nagy esetszámú, prospektív obszervációs vizsgálat (AMULET – Aranesp Medication Utilisation Evaluation in the Treatment of anaemia), amelynek célja a háromhetenként adott darbepoetin-alfa-terápia hatékonyságának és biztonságosságának meghatározása a hazai gyakorlatban. Az AMULET programban (254 beteg adatai alapján) a darbepoetinkezelés már az első injekció után átlagosan 1,2 g/dl-rel emelte a hemoglobinszintet, és a második injekció után az átlagos hemoglobinszint meghaladta a 11 g/dl-es értéket. A transzfúziók szükségessége 21,3% volt, ami megfelel a randomizált klinikai vizsgálatok darbepoetinkarjaiban tapasztalt értékeknek. Az első 80 beteggel kapcsolatban súlyos nemkívánatos eseményt nem jelentettek (13).

Összességében elmondható, hogy daganatos betegekben a normális hemoglobinszint fenntartása – a legújabb európai szakmai ajánlások (14) betartása mellett – előnyökkel jár a beteg számára (3). A kemoterápia okozta anaemia eseteiben a legmagasabb szintű bizonyíték (A szintű evidencia) áll rendelkezésünkre a következők tekintetében: az ESP-kezelés pozitív hatást gyakorol a hemoglobinszintre; csökkenti a transzfúziós igényt és javítja az életminőséget; a terápiás hatás kialakulásához elegendő a ritkább (a heti háromnál ritkábban történő) alkalmazás; a beteg kiindulási paraméterei befolyásolják a várható terápiás választ (15).

Magyarországon 2005. január 1-je óta rendelkezhető az eritropoetikus proteinek a kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegek citosztatikus kezelés következtében kialakult, klinikai tünetekkel járó anaemiája esetén. Sajnos, jelenleg csak a kissejtes carcinómások számára tá-

mogatott az ESP-kezelés. A forgalomban lévő, a kezelés végzésére alkalmas készítmények a következők: Eprex (eritropoetin-alfa), NeoRecormon (eritropoetin-béta) és Aranesp (darbepoetin-alfa). Az ESP-terápia megkezdését 11 g/dl hemoglobinszint alatt javasolja a nemzetközi szakirodalom, a terápiás célérték a 12 g/dl elérése, a 13 g/dl érték túllépése kerülendő. A 9 g/dl alatt indított terápia hatékonysága valamivel alacsonyabb, mint az e szint felett megkezdett kezelésé (15, 16).

Következtetés

A fentiekben ismertetett esetben az ESP-kezelés lehetővé tette a kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg effektív, két vonalban alkalmazott, kombinált kemo- és radioterápiáját. Az igen rossz prognózisú betegségben szenvedő asszony túlélése meghaladta a két évet. Ismert, hogy a tüdőrák esetében gyakori csontrendszeri metastázisok csökkentik a működőképes csontvelő arányát, emiatt adott esetben az ESP-terápia minél korábbi bevezetése javasolható – biszfoszfonáttal kombinálva – a tartósabb siker érdekében.

A bemutatott beteg anaemiájának darbepoetin-alfával történő kezelése hozzájárult a kemoterápia megfelelő időközönként és adagban való alkalmazásához. Transzfúzióra kezelése során nem volt szükség, a beteg életminősége jelentősen javult.

Összességében elmondható, hogy daganatos betegekben a normális hemoglobinszint fenntartása – a nemzetközi szakmai ajánlások betartása mellett – előnyökkel jár a beteg számára. Kemoterápia okozta anaemia eseteiben a legmagasabb szintű bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az erythropoesist stimuláló proteinek adása emeli a hemoglobinszintet, csökkenti a transzfúziós igényt és javítja az életminőséget.

IRODALOM

1. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients of anaemia of cancer. *N England J Med* 1990;322:1689-92.
2. Auclerc G, Meric JB, Pommeyrol A, et al. Anaemia in cancer patients before treatment. *Bull Cancer* 2003;90:128-32.
3. Waters JS, O'Brien ME, Ashley S. Management of anaemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:601-3.
4. Brahimi-Horn C, Pouyssegur J. The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolism growth and invasion. *Bull Cancer* 2006;93(8):E73-80.
5. Mittelman M, Neumann D, Peled A, et al. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immun response in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5181-6.
6. 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;40:2293-306.
7. Kumar SM, Yu H, Fong D, et al. Erythropoietin activates the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human melanoma cells. *Melanoma Res* 2006;16(4):275-83.
8. Dunlop EA, Percy MJ, Boland MP, et al. Induction of signalling in non-erythroid cells by pharmacological levels of erythropoietin. *Neurodegener Dis* 2006;3(1-2):94-100.
9. Tovari J, Gilly R, Raso E, et al. Recombinant human erythropoietin alpha targets intratumoral blood vessels, improving chemotherapy in human xenograft models. *Cancer Res* 2005;65(16):7186-93.
10. 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* 2002;94:1211-20.
11. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708-14.
12. Canon JL, et al. Results of a randomised, double-blind, active-controlled trial of darbepoetin alfa administered once every 3 weeks for the treatment of anaemia in patients receiving multi-cycle chemotherapy. *10th Congress of EHA 2005; Stockholm, Abstract Poster 471.*
13. Zsiray M, et al. A prospective registry of patients treated with darbepoetin alfa administered every 2 weeks for chemotherapy-induced anaemia in Hungary. *Supportive Care in Cancer* 2006;14:591.
14. Bokemeyer C, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* (2006) article in press, doi: 10.1016/j.ejca.2006.10.014
15. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2201-16.
16. Foubert J. New EORTC guidelines for the treatment of anaemia in patients with cancer. Implications for nursing practice. *Eur J Oncol Nurs* 2005; epub.