

# Eritropoetin-béta-kezelés tüdőrákban – Hatékonyság és életminőség-javulás a klinikai gyakorlatban

Tamási Lilla dr. ■ Gálffy Gabriella dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Daganatos betegek körében 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. A jelen retrospektív adatelemzés célja az volt, hogy elemezze 19 egymás után felvett, tüdőrákban szenvedő betegünk kemoterápia okozta anaemiájának béta-eritropoetinnel történő szupportációja során a betegek életminőségének és hemoglobinkoncentrációjának alakulását. A betegek átlagos, eritropoetinterápia előtti hemoglobinkoncentrációja  $96,31 \pm 6,72$  g/L volt (átlag $\pm$ SD). Az anaemia 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 betegek eritropoetin bevezetését megelőző átlagos életminőség 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 anaemiában szenvedő betegek életminőségének eritropoetin-béta-szupportáció mellett észlelt szignifikáns mértékű javulása megnyilvánult az alábbi részpontszámok szignifikáns mértékű javulásában: szédülést, tachycardiát, gyengeséget jellemző részpontszámok. A kis betegszám és az alkalmazott saját, csupán a betegdokumentáción alapuló kérdőív validáltságának hiánya természetesen korlátozza az adatok értékelhetőségét, az adatelemzés eredményei azonban felhívják a figyelmet az időben bevezetett erythropoieticus proteinszupportáció által biztosított jobb életminőség és alacsony transzfúziós szükséglet elérésének lehetőségére ebben az egyébként nagyon súlyos betegcsoportban. *Orv. Hetil.*, 2010, 41, 1684–1688.

**Kulcsszavak:** tüdődaganat, kemoterápia okozta anaemia, transzfúzió, életminőség, eritropoetin

## Supportive treatment with beta-erythropoietin in patients with lung cancer – Clinical data analysis of quality of life and effectiveness

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 evaluate quality of life and hemoglobin levels in 19 consecutive lung cancer patients receiving beta-erythropoietin, due to chemotherapy induced anemia. A self developed, patient source data based quality of life questionnaire was used. The mean pre-erythropoietin hemoglobin concentration of the patients was  $96.31 \pm 6.72$  g/L (mean $\pm$ SD), the post-treatment hemoglobin concentration  $111.63 \pm 14.05$  g/L ( $p < 0.05$ ). During the chemotherapy of the 19 patients with lung cancer, transfusion was given only four times. The mean quality of life total score of the patients increased significantly during erythropoietin treatment that was resulted by the improvements of scores determining dizziness, tachycardia, and fatigue. Main limitations of this real life data analysis are low patient number and the lack of validation in the used questionnaire. In summary, according to our experiences, the use of beta-erythropoietin in patients with lung cancer results improved quality of life and a low rate of transfusions. *Orv. Hetil.*, 2010, 41, 1684–1688.

**Keywords:** lung cancer, chemotherapy induced anemia, transfusion, quality of life, erythropoietin

(Beérkezett: 2010. augusztus 24.; elfogadva: 2010. szeptember 13.)

Daganatos betegek körében gyakori szövődmény az anaemia, amelyet maga a betegség vagy az onkológiai kezelés okozhat [1]. A kemoterápia egyrésztől 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 anaemia súlyosságához képest aránytalanul alacsony a keringő eritropoetin mennyisége a vérben [2].

Az anaemia jelentősen rontja a beteg általános állapotát, életminőségét. Az alacsony hemoglobinszint rontja a kemoterápia hatékonyságát [3], illetve elősegíti a tumor progresszióját a szöveti oxigénkoncentráció alacsony szintje miatt fokozottan termelődő VEGF (vascular endothelial growth factor) révén; az excesszív mértékű VEGF hozzájárul az áttétek érhálózatának kialakulásához [2]. A fentiek mellett a daganatban kialakuló lokális hypoxia a daganat neovascularizációját okozhatja [4].

Eritropoetinreceptorokat számos sejttípuson igazoltak, így tumorsejteken is. Az eritropoetin direkt sejtszintű hatása citoprotektív, ami hypoxiás 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 emelné [5]. Az eritropoetin direkt sejtszintű hatásait vizsgálva nem kissejtes tüdődaganat sejteiben, a rekombináns eritropoetin terápiás koncentrációja nem járt együtt a tumorsejtek növekedésének fokozódásával [6].

Napjainkban az erythropoeticus proteinterápia alkalmazásával kapcsolatos nemzetközi ajánlás úgy nyilatkozik, hogy nincs szignifikáns kapcsolat az eritropoetinkezelés és a tumoros betegek túlélése között [7]. Egy korábbi metaanalízis 12 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit elemezte, amelyekbe összesen 2297 tumoros beteg bevonására került sor. A betegek kemoterápia okozta anaemia miatt eritropoetin-béta-terápiában részesültek. Az eredmények alapján a túlélés, tumorprogresszió, illetve thromboembolia okozta halálozás tekintetében az ajánlások [7] alapján alkalmazott eritropoetin-béta szignifikáns változást nem eredményezett a kontrollcsoporthoz hasonlítva [8].

Egy 2009 nyarán megjelent friss 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 eritropoetin alkalmazására részben kemoterápia okozta, részben pedig önmagában a daganat által okozott vagy sugárterápia okozta anaemia miatt került sor. Az elemzésbe olyan randomizált klinikai vizsgálatok is belekerültek, amelyek esetében a hemoglobin-célérték jóval a nemzetközi ajánlásokban javasolt 12 g/dl felett volt. A metaanalízis eredményei szerint az összes beteg tekintetében

1. táblázat | Az adatelemzésbe bevont betegek általános jellemzői

<i>Betegek száma</i>	19
Férfi/nő	10/9
Kor (átlag±SD)	65,16±8,97 év
Első vonalban kapott kemoterápiát	10 beteg
Második vonalban kapott kemoterápiát	8 beteg
Harmadik vonalban kapott kemoterápiát	1 beteg
<i>Transzfúziók száma összesen</i>	4

az eritropoetinkezelés kismértékben rontotta ugyan a teljes túlélést (HR – hazard ratio – 1,06; 95% CI 1,00–1,12), de ez a hatás a kemoterápia okozta anaemia miatt történt szupportációt kapó betegek bevonása mellett történő vizsgálatok kizárólagos elemzése során mérséklődött [9].

Egy másik, szintén idén nyáron megjelent metaanalízis eredményei alapján a kemoterápia okozta vérszegénység kezelése céljából az ajánlásoknak megfelelően [7] alkalmazott eritropoetinterápia nem befolyásolta a túlélést (HR 0,97; 95% CI 0,85–1,1), a vártnak megfelelően javította a hemoglobintételeket és csökkentette a transzfúziós igényt. A transzfúzió szükségessége mindezek mellett emelte a mortalitást [10]. Összefoglalva tehát, az eddigi klinikai vizsgálatok és az azokat összegző metaanalízisek alapján úgy tűnik, hogy az eritropoetinsupportáció kemoterápia okozta anaemiában nem befolyásolja a túlélést vagy prognózist, viszont előnyös hatása a beteg életminősége tekintetében.

A továbbiakban az eritropoetin-béta (NeoRecormon-injekció) tüdőrákos betegekben történő alkalmazásának klinikai tapasztalatairól számolunk be.

## Betegek és módszerek

A jelen klinikai, retrospektív adatelemzés során a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának két osztályára (2008. január 1-jétől 2009. május 31-ig) egymást követően felvett 19 olyan tüdőrákos beteg adatainak elemzése történt meg, akik kemoterápia okozta anaemia miatt eritropoetin-béta-szupportációban részesültek. Az alkalmazott kemoterápiás protokollok minden esetben 4 vagy 6 ciklus platinabázisú, új generációs citosztatikummal vagy etoposiddal kiegészített kezelést vagy új generációs citosztatikum-monoterápiát jelentettek (onkoteam véleménye alapján). A kezelés mellett kialakult szekunder anaemia miatt a betegek rendszeres eritropoetin-béta-szupportációban részesültek (30 000 NE injekció subcutan alkalmazva, hetente egyszer). Tizenegy beteg a kemoterápia mellett radioterápiában is részesült, a radioterápia időtartama alatt az eritropoetin-béta nem került alkalmazásra (1. táblázat).

Vérképvizsgálat a kemoterápia bevezetését megelőzően, illetve utána hetente rendszeresen történt. Az eritropoetin-béta-szupportáció bevezetésére 100 g/L

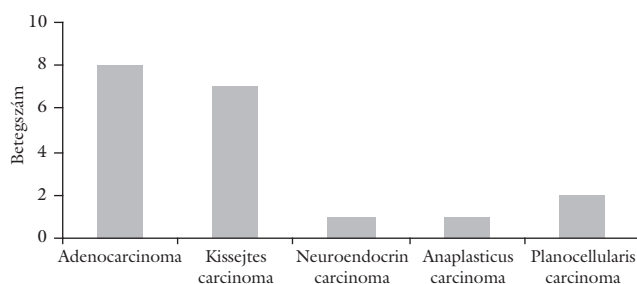
alatti hemoglobinszintje esetében került sor, a célérték 120 g/L volt. A hemoglobinszint 120 g/L fölé emelkedése esetében az eritropoetinterápia felfüggesztésre került (3 betegnél volt mód az eritropoetin felfüggesztésére).

Az életminőség alakulását az eritropoetin-béta bevezetése előtt és után készült ambulánslapok, zárójelentések, kórlapok vagy decursuslapok tünetek súlyosságát jellemző adatai alapján rögzítettük, az egyes tünetekhez rendelt pontszámok segítségével. (A felhasznált forrásdokumentumok, zárójelentések rendre a citosztatikus kezelés kapcsán készültek.) Az étvágytalanság súlyosságát pontszámmal jellemeztük (1 – a beteg súlyos vagy állandó étvágytalanságot említ; 3 – a beteg enyhe vagy közepes étvágytalanságot jelez; 5 – étvágytalanság nincs). A szédülést 1–5-ig terjedő skálán értékeltük, az ambulánslapokon, zárójelentésekben, decursuslapokban, kórlapokban rögzített adatok alapján (1 – szédülés rendszeresen megjelenik; 2 – szédülés több alkalommal volt; 4 – szédülés ritkán fordul elő; 5 – szédülés nincs). A gyengeséget 1–5-ig terjedő skálán osztályoztuk (1 – elviselhetetlen, nagyon súlyos; 2 – súlyos; 3 – közepes; 4 – ritkán, kismértékű gyengeség előfordul; 5 – gyengeség vagy erőtlenség nincs). Értékelésre került továbbá – a betegek életminőségét meghatározandó – a beteg fizikai terhelhetősége (1 – a beteg önállásra csak jelentős segítséggel képes vagy önállásra képtelen; 3 – a beteg kis segítséggel önálló; 5 – önálló beteg), illetve az ECOG-pontszám (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group beosztás alapján) [11]: ECOG 0 – 5 pont, ECOG 4 – 1 pont (a köztes értékek ennek megfelelően). Az EKG-görbék alapján rögzítettük az esetleg kimutatható tachycardiát (1 – 100/perc feletti tachycardia; 3 – 100/perc alatti tachycardia; 5 – 90/perc alatti szívritmus). Tekintettel arra, hogy az anaemia nehézlégzést okozhat, a dyspnoe meglétét rögzítettük, anélkül, hogy a jelen adatelemzésben a dyspnoe esetleges egyéb okai feltárára kerültek volna (1 – a beteg súlyos vagy állandó dyspnoét említ; 3 – a beteg enyhe vagy közepes dyspnoét jelez; 5 – dyspnoe nincs). Az adatok rögzítését követően a betegek életminőségét a fent leírt és részletezett 7 paraméter pontszámának összegével jellemeztük. Az adatok elemzése során a standard statisztikai módszerek kerültek alkalmazásra.

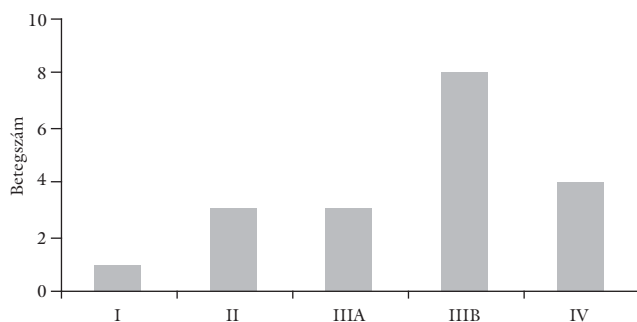
## Eredmények

A vizsgálatba bevont betegek betegségének szövettani megoszlását az 1. ábra mutatja be, 7 kissejtes és 12 nem kissejtes tüdőrákos beteg adatait elemeztük. A kezelés kezdetekor megállapított stádiumot a 2. ábra tartalmazza. Műtét 4 beteg esetében történt, adjuváns kemoterápiát IB stádiumtól alkalmaztunk. IA stádiumú beteg nem szerepel az adatelemzésben.

Az alkalmazott kemoterápiás protokollok az alábbiak voltak: carboplatin-paclitaxel, cispatin-vinorelbin, cisplatin-etoposid, cisplatin-docetaxel, cisplatin-gemcitabin,



1. ábra | A tüdőrák szövettani típusának eloszlása az elemzett betegcsoportban



2. ábra | Betegszámok a tüdőrák stádiuma alapján

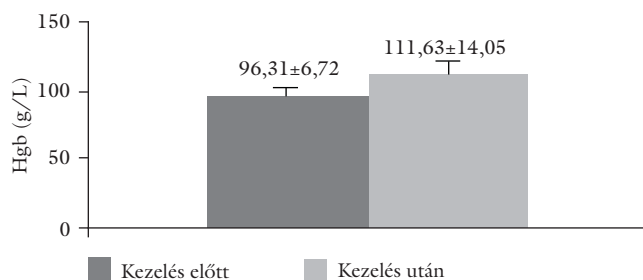
docetaxel-monoterápia, paclitaxel-monoterápia, topotecan-monoterápia, epirubicin-cyclophosphamid-vincristin. Az eritropoetin-béta-kezelés bevezetésére a betegeknél az első vagy második ciklus kemoterápia után volt szükség. E szupportáció mellett a kemoterápia elhalasztására vagy felfüggesztésére anaemia okán nem került sor, és dóziscsökkentésre sem volt szükség.

Tizenhét beteg szedett rendszeresen orális vaspótlást, parenteralis vaspótlás nem került alkalmazásra. Kilenc beteg prevenció céljából kis molekulású heparint is kapott, és tizenöt páciens valamikor a kemoterápia során filgrastim- vagy pegfilgrastimszupportációra szorult.

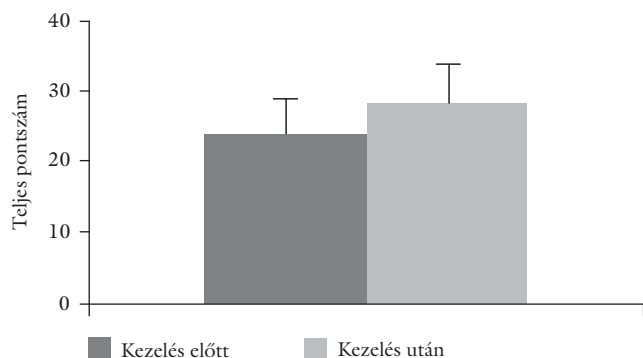
A 3. ábra a betegek átlagos hemoglobinszintjeit mutatja be az eritropoetin bevezetése előtt, illetve annak befejezése után – az eritropoetin-bétával történő szupportáció szignifikáns mértékben javította a hemoglobinszintet ( $p = 0,00013$ ). A betegek kezeléseket megelőző átlagos életminőségét jellemző teljes pontszáma  $22,89 \pm 5,67$  volt (átlag  $\pm$  standard deviáció) az eritropoetinterápia bevezetése előtt, és szignifikáns mértékben javult a szupportáció mellett ( $27,84 \pm 6,14$ ) (4. ábra).

A kemoterápia okozta anaemiában szenvedő betegek életminőségének eritropoetin-béta-szupportáció mellett észlelt szignifikáns mértékű javulása megnyilvánult az alábbi részpontszámok szignifikáns mértékű javulásában (átlag  $\pm$  SD; eritropoetin bevezetésekor vs. befejezésekor;  $p < 0,05$ ):

- szédülést jellemző részpontszám ( $2,89 \pm 1,24$  vs.  $4,36 \pm 0,95$ );
- tachycardiát jellemző részpontszám ( $2,68 \pm 1,67$  vs.  $4,05 \pm 1,39$ );



3. ábra | Az átlagos hemoglobinszint az eritropoetinsupportáció bevezetése előtt és befejezésekor



4. ábra | A betegek életminőségét jellemző teljes pontszám az eritropoetinkezelés bevezetése előtt és annak végén ( $p < 0,05$ )

– gyengeséget jellemző részpontszám ( $2,37 \pm 0,76$  vs.  $3,42 \pm 0,84$ ) (5. ábra).

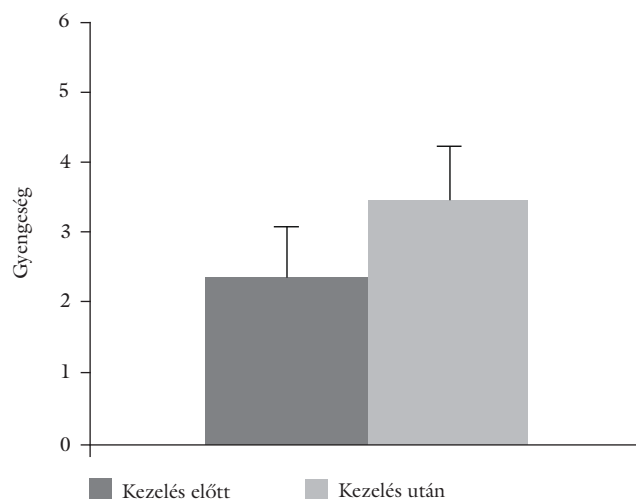
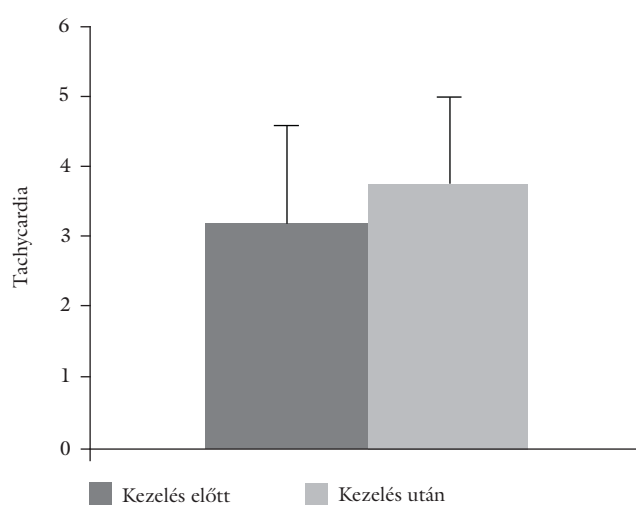
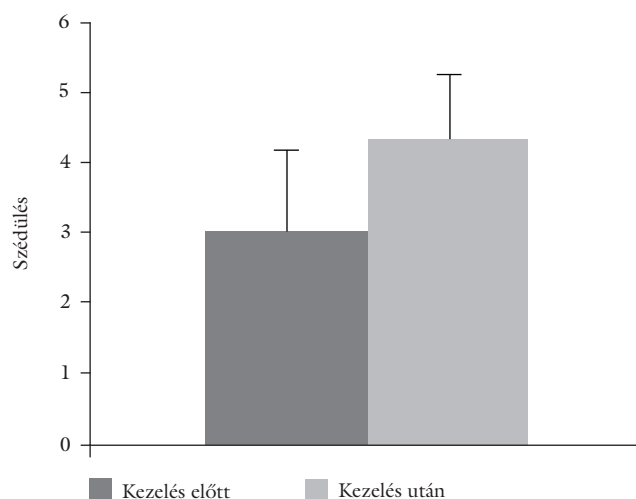
A további tüneteket jellemző részpontszámok alakulásában szignifikáns különbség nem volt kimutatható a két időpontban.

Az ismertetett 19 beteg kezelése során, eritropoetin-béta-szupportáció mellett thromboemboliás szövődmény vagy egyéb, a kezeléssel összefüggő mellékhatás nem alakult ki.

## Megbeszélés

Az anaemia kezelésének két lehetséges útja a vörösvértest-transzfúzió, illetve a humán rekombináns eritropoetinkészítmények alkalmazása. A hazánkban forgalomban lévő, a kezelés bevezetésére megfelelő készítmények a következők: eritropoetin-alfa, eritropoetin-béta, darbepoetin. Az *erythropoeticus proteinterápia az újabb ajánlások alapján 10 g/dl hemoglobinszint alatt vezethető be, a terápiás célérték 12 g/dl* [7]. A 9 g/dl alatt indított terápia hatékonysága valamivel alacsonyabb, mint az e felett megkezdett kezelés hatékonysága [1, 12, 13].

Az eritropoetinkezelés hatékonyságát és biztonságosságát számos nemzetközi közlemény alátámasztja, rendelkezésünkre állnak adatok tüdődaganatos betegek eritropoetinterápiájával kapcsolatban is [4]. A daganatos betegek erythropoeticus proteinkezelésével kapcsolatos nemzetközi ajánlás (EORTC) [7] a legma-



5. ábra | A szignifikáns mértékű javulást mutató pontszámok alakulása az eritropoetinkezelés bevezetésekor és befejezésekor ( $p < 0,05$  mindegyik esetben)

gasabb szintű bizonyítékokkal alátámasztva leszögezi, hogy az erythropoeticus proteinek alkalmazása daganatos szenvedő betegekben előnyös a hemoglobinszint alakulása tekintetében kemoterápia okozta anaemia ese-

tén. Az eritropoetin-béta kemoterápia okozta anaemia esetében a nemzetközi randomizált klinikai vizsgálatok eredményei és metaanalízisek összegzése alapján szignifikánsan javítja a betegek életminőségét, emeli a hemoglobinszintet, és jól tolerálható [14, 15, 16], illetve nem befolyásolja a túlélést vagy prognózist.

Az ismertetett saját retrospektív adatgyűjtés nyilvánvaló hátránya a kis betegszám, az életminőséget befolyásoló paraméterek esetenként szubjektív volta, illetve az objektíven nem mérhető paraméterek megítélésére alkalmazott pontozási rendszer, a betegdokumentáción alapuló, saját, nem validált kérdőív alkalmazása. A mindennapi betegellátás során szerzett tapasztalatok azonban – a fenti, értékcsökkentő tényezők mellett – magukban hordozzák a válogatás nélkül bevont beteganyagból eredő előnyt, illetve feltehetően kevésbé rejtik magukban a randomizált klinikai vizsgálatokkal járó esetleges torzítás, a beteg „megfelelni akarásából” adódó hibák lehetőségét. Az alkalmazott kérdőív sarokpontjai (szédülés, gyengeség, fulladás, tachycardia) megegyeztek a nemzetközi irodalomban az anaemia életminőségbeli hatásainak megítélésére szolgáló kérdőívek alapelemeivel [14]. A prognózis megítélése nem szerepelt a jelen adatgyűjtés céljai között.

A kemoterápia alkalmazása tüdőrákban – maga az alapbetegség és a várható mellékhatások miatt – nem ritkán az életminőség átmeneti, megfelelő szupportációval megelőzhető romlását eredményezi. A jelen adatgyűjtés eredményei alapján a kemoterápia mellett alkalmazott eritropoetin-béta-kezelés megelőzi a várható életminőség-romlást, sőt, az életminőséget jellemző teljes pontszám javulását eredményezi. A kis betegszám természetesen korlátozza az adatok értékelhetőségét, az ismertetett mindennapi klinikai munkából származó eredmények azonban felhívják a figyelmet az időben bevezetett erythropoieticus proteinszupportáció által biztosított jobb életminőség elérésének lehetőségére ebben az egyébként nagyon súlyos betegcsoportban.

## Irodalom

- [1] Ludwig, H., Van Belle, S., Barrett-Lee, P. és mtsai: The European Cancer Anemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 2004, 40, 2293–23061.
- [2] Miller, C. B., Jones, R. J., Piantadosi, S. és mtsai: Decreased erythropoietin response in patients of anaemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1689–1692.
- [3] Auclerc, G., Meric, J. B., Pommeyrol, A. és mtsai: Anaemia in cancer patients before treatment. *Bull. Cancer*, 2003, 90, 128–132.
- [4] Brahimi-Horn, C., Pouyssegur, J.: The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolism growth and invasion. *Bull. Cancer*, 2006, 93, E73–E80.
- [5] Kumar, S. M., Yu, H., Fong, D. és mtsai: Erythropoietin activates the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human melanoma cells. *Melanoma Res.*, 2006, 16, 275–283.
- [6] Dunlop, E. A., Percy, M. J., Boland, M. P. és mtsai: Induction of signalling in non-erythroid cells by pharmacological levels of erythropoietin. *Neurodegener. Dis.*, 2006, 3, 94–100.
- [7] Bokemayer, C., Aapro, M. S., Courdi, A. és mtsai: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur. J. Cancer*, 2007, 43, 258–270.
- [8] Aapro, M., Scherbag, A., Burger, H. U.: Effect of treatment with epoetin- $\beta$  on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomized controlled studies including 2301 patients. *Br. J. Cancer*, 2008, 99, 14–22.
- [9] Boblius, J., Schmidlin, K., Brillant, C. és mtsai: Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, 3, CD007303.
- [10] Ludwig, H., Crawford, J., Osterborg, A. és mtsai: 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.* 2009, 27, 2838–2847.
- [11] Ostoros Gy., Szondy K.: A tüdőrák kemoterápiája. In: Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mesotheliomája. Szerk.: Kovács G., Ostoros Gy., Szondy K. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006, 139–165.
- [12] Bokemayer, C., Aapro, M. S., Courdi, A. és mtsai: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur. J. Cancer*, 2004, 40, 2201–2216.
- [13] Boblius, J., Wilson, J., Seidenfeld, J. és mtsai: Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98, 708–714.
- [14] Macpherson, I. R., Lindsay, C. R., Reed, N. S.: Recombinant human epoetin beta in the treatment of chemotherapy-related anemia. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 2009, 5, 261–270.
- [15] Spaeth, D., Desablens, B., Rodon, P. és mtsai: Epoetin beta once-weekly therapy in anemic patients with solid tumors and non-myeloid hematological malignancies receiving chemotherapy. *Oncology*, 2008, 74, 112–118.
- [16] Spaeth, D.: Epoetin beta once weekly: review of its efficacy and safety in patients with chemotherapy-induced anemia. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 2008, 8, 875–885.

(Tamási Lilla dr.,  
Budapest, Diósárok út 1/C, 1125  
e-mail: tamasi@pulm.sote.hu)