

# **UPORABA ERITROPOETINA V HEMATO-ONKOLOGIJI PRI OTROKU**

Polona Mali

## **Izvleček**

Eritropoetin (Epo) je rastni faktor, ki vpliva na nastajanje celic rdeče vrste v kostnem mozgu.

Anemija je pri otroku z rakom pogost zaplet zdravljenja in nastane zaradi številnih, med seboj prepletajočih se dejavnikov.

Članek podaja pregled smernic za zdravljenje z eritropoetinom pri otroku z rakom.

Uporaba eritropoetina pri drugih hematoloških boleznih pri otroku je odvisna od mehanizma nastanka bolezni in možnega učinkovanja eritropoetina pri zdravljenju.

## **Abstract**

Erythropoietin is an obligatory growth factor for the proliferation and differentiation of committed erythroid progenitor cells in bone marrow.

Anemia is common, multifactorial complication in pediatric cancer patient.

This review gives recent treatment strategies and management of anemia with erythropoietin in child with cancer.

Use of erythropoietin for treatment in other hematologic disorders in pediatric population depends on the cause of the underlying disease.

## **Uvod**

Vzroki za nastanek anemije pri bolniku z rakom so številni in vključujejo infiltracijo kostnega mozga (KM) z rakavimi celicami, krvavitve, pomanjkanje osnovnih hranil in stanje prehranjenosti bolnika ter učinek kemoterapevtikov (citostatikov) in delovanje žarkov pri radioterapiji (1, 2).

Pri bolniku z rakom je anemija normocitna, normokromna in hiporegenerativna, z znižanimi koncentracijami serumskega železa in s spremembami v nasičenosti transferina, vendar z zvišanimi (lahko normalnimi) koncentracijami feritina (3). Anemija nastane tudi zaradi učinkovanja različnih dejavnikov vnetja (citokinov) na nastajanje novih celic rdeče vrste in na znižano izgradnjo eritropoetina (4,5).

## **Razlike med odraslim in otrokom z rakom**

Mehanizem nastanka anemije pri otroku z rakom se nekoliko razlikuje od nastanka anemije pri odraslem. Pri otroku je za nastanek anemije pomembnejša infiltracija KM z rakavimi celicami (anemija prisotna pogosto že ob ugotovitvi rakave bolezni), ki izpodrinejo zdrave celice. Na stopnjo anemije in njeno pogostnost vplivajo pri otroku še dodatni dejavniki, med njimi zlasti razširjenost rakave bolezni, izbor uporabljenih kemoterapevtikov in intenzivnost izbrane kemoterapije. Zelo razširjena bolezen in dolgotrajno zdravljenje namreč povzročata zmanjšano sposobnost v aktivnosti eritroblasta, kar se odraža kot podaljšana sposobnost obnove eritropoeze. Manj pogosto so pri nastanku anemije pri otroku z rakom pomembni zavora dejavnosti KM zaradi virusnih okužb, npr. s parvovirusom B19, zmanjšan vnos železa s hrano, prikrite krvavitve iz prebavil ali obsežne krvavitve v tumor. Pri nekaterih bolnikih lahko čezmerno nastajanje citokinov (tumor nekrotizirajoči faktor ali interleukin-1 beta) zavre normalno nastajanje celic rdeče vrste v KM.

Pri odraslem je anemija posledica aplazije celic v KM zaradi toksičnega učinka kemoterapevtikov in obsevanja ter znižanega nastajanja eritropoetina v organizmu (3,4,5,6).

Normalne koncentracije hemoglobina (Hb) se spreminjajo glede na otrokovo starost. O anemiji pri otroku govorimo, kadar je koncentracija Hb pod dvema standardnima deviacijama za otrokovo starost. Otroci imajo tako spodnje koncentracije Hb nižje od koncentracij pri odraslih, znižane koncentracije Hb pa lažje prenašajo, še zlasti takrat, ko anemija nastane počasi.

### **Zdravljenje anemije**

Številne študije, opravljene pri odraslih bolnikih z rakom, so pokazale, da že zdravljenje blage in zmerne anemije pomembno vpliva na potek zdravljenja bolezni kot tudi na kakovost bolnikovega življenja (7).

Nadomeščanje krvnih celic rdeče vrste - transfuzija eritrocitov - je standardna oblika zdravljenja anemije pri bolniku z rakom. Običajno se pri blagi in zmerni anemiji transfuzija odlaga toliko časa, dokler se ne pojavi znaten padec koncentracije Hb, oziroma se ne pojavijo klinični znaki anemije. Spodnja vrednost koncentracije Hb, ki zahteva nadomestno zdravljenje s transfuzijo, se razlikuje med posameznimi ustanovami. Večina se za zdravljenje s transfuzijo odloči tudi pri bolniku brez težav, kadar koncentracije Hb dosežejo vrednosti 70 g/L ali manj (8).

V posebnih stanjih bolnika pa tako nizka koncentracija Hb ni vedno priporočljiva. Najstniki nekatere neprijetnosti zaradi anemije (utrujenost, vrtoglavica, težko dihanje) lahko občutijo že pri višjih koncentracijah Hb, podobno kot odrasli, kar lahko pomembno vpliva na že tako porušeno duševno stanje bolnika in s tem na kakovost njegovega življenja. Dodatna nenadna huda krvavitev iz prebavil ali nosu pri koncentraciji Hb okrog 70 g/L lahko ogrozi bolnikovo življenje. Študije uspešnosti zdravljenja z obsevanjem pri nekaterih rakavih boleznih odraslih so pokazale, da nizke koncentracije Hb pomembno negativno vplivajo na učinek zdravljenja (9). Vzrok je najverjetneje v znižanem nastajanju prostih kisikovih radikalov in s tem v zmanjšanem protitumorskem učinkovanju.

Odlaganje zdravljenja s transfuzijami ob skrbnem spremljanju bolnikovega stanja je posledica zavedanja številnih stranskih učinkov takega zdravljenja. S transfuzijami se povečuje možnost prenosa nekaterih virusnih okužb, preobremenitve organizma z železom, nehemolitične in hemolitične reakcije ter vplivov na imunski sistem (10).

Anemija pri bolniku z rakom je zaradi neusteznega izločanja in odzivnosti celic KM na Epo tako po mehanizmu nastanka podobna anemiji pri kronični bolezni. Številne študije pri odraslih bolnikih z rakom so dokazale, da dodajanje eritropoetina (zdravljenje s podkožnim injiciranjem trikrat na teden) prepreči nastanek anemije ali pa zmanjša njeno napredovanje in s tem zmanjša uporabo transfuzij za njeno zdravljenje. Zadnjih deset let se tako eritropoetin uspešno uporablja kot osnovno zdravljenje anemije pri odraslih bolnikih z rakom (2,7).

### **Zdravljenje anemije z eritropoetinom pri otroku z rakom**

Vzrok za kasnejšo uporabo Epo pri zdravljenju anemije pri otroku z rakom je bil predvsem v drugačnem mehanizmu nastanka anemije. Neposreden toksičen vpliv citostatikov namreč zmanjša sposobnost delitve matičnih celic rdeče vrste v KM, medtem ko nastajanje eritropoetina ni pomembneje zavrto (11). Navkljub temu drugačnemu mehanizmu nastanka anemije pri otrocih večina avtorjev poroča o uporabi transfuzij le pri 6 do 30% bolnikov, zdravljenih z Epo, medtem ko je transfuzijo potrebovalo med 45 in 70 % bolnikov v skupini, ki Epo ni prejela (12,13,14). Stranski učinki (npr. zvišan krvni tlak) zdravljenja z Epo so bili izredno redki in so ponavadi izzveneli po prekinitvi uporabe Epo.

Optimalni odmerek Epo pri zdravljenju anemije pri bolniku z rakom še vedno ostaja eno od področij raziskovanja. Večina avtorjev je pri otrocih in odraslih v prvih študijah priporočala začetni odmerek Epo 150 IE/ kg telesne teže (TT) v podkožje trikrat na teden. Če v 4 tednih pričakovanega porasta koncentracije Hb ni bilo, so odmerek zvišali na 200 – 300 IE/ kg TT. Če v 2 mesecih zdravljenja ni bilo odziva, je bilo zdravljenje prekinjeno (12,13,14,15,16).

V zadnjem času se pojavljajo poročila o uporabi pod kožo vbrizganega Epo v odmerku 600 IE/ kg telesne teže enkrat tedensko (največji skupni odmerek 40.000 do 60.000 IE v podkožje). Ta način uporabe se po dosedanjih poročilih v učinkovitosti glede dviga koncentracije Hb prav nič ne razlikuje od dosedanjega trikrat tedenskega vbrizgavanja (17). Tak način zdravljenja je za otroka prav gotovo še bolj sprejemljiva oblika zdravljenja, pri odraslih bolnikih pa opažajo večje sodelovanje bolnika in spodbujanje k samozdravljenju.

Danes se Epo uporablja za zdravljenje anemije pri otroku s solidnimi tumorji, vse več pa je študij o njegovi uporabi pri hematoloških rakavih boleznih, zlasti akutni limfatični levkemiji (8,12,13,14,15,16). Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo je uporaba Epo pri zdravljenju anemije zaenkrat omejena, saj so in vitro študije na teh celicah dokazale prisotnost receptorjev za Epo s posledično možnostjo dodatnega spodbujanja razrasta teh celic. To odkritje zahteva dodatne študije za oceno varne uporabe Epo pri teh bolnikih (18).

Uporaba eritopoetina pri presaditvi krvotvornih matičnih celic prav tako zmanjša število in pogostnost transfuzij, vpliva na hitrost obnove eritopoeze in izboljša kakovostnejše življenja bolnikov (19, 20).

Nekatere študije so hkrati z znižanjem potreb po transfuzijah pri bolnikih, zdravljenjih z Epo, pokazale tudi zmanjšanje števila transfuzij trombocitov, kar je eden od opisovanih učinkov Epo na megakariopoezo v KM (21).

Zaradi hitre obnove rdeče celične vrste v KM pod vplivom eritopoetina je pri zdravljenju anemije izrednega pomena nadomeščanje železa. V prvih študijah so uvedli železove pripravke že ob začetku zdravljenja z Epo, danes pa so mnenja glede uvedbe nadomeščanja železa deljena. Večina raziskovalcev meni, da feritin pod 100 ng/ml kaže na zmanjšane zaloge železa v organizmu, ki zahtevajo takojšnje nadomeščanje. Kot eden od kazalcev pomanjkanja železa in nesposobnosti dohajanja železovega metabolizma pri pospešeni eritropoezi naj bi bil pojav in zvišano število hipohromnih eritrocitov v razmazu periferne krvi (16).

### **Stranski učinki zdravljenja z eritropoetinom**

Eritropoetin je glikoproteinski »rastni faktor«, ki je nujno potreben za nastajanje in zorenje celic rdeče vrste v KM (22).

Bolniki humani eritropoetin, pridobljen s pomočjo rekombinantne tehnologije, dobro prenašajo. V času zdravljenja se lahko pojavijo kožne reakcije na mestu vbrizganja (zbadanje, žgoče bolečine, rdečica), ki so prehodne in spontano izvenijo. Zvišanje krvnega tlaka, krči in globoke venske tromboze so izredno redke. V glavnem so opisane pri bolnikih z ledvično odpovedjo, ki so prejeli eritropoetin (16).

### **Uporaba eritropoetina pri drugih hematoloških boleznih**

Eritropoetin se danes uporablja za zdravljenje anemije prezgodaj rojenih otrok, pri Rh hemolitični bolezni novorojenca, pri hemolitični bolezni novorojenca zaradi protiteles Kell in drugih hemolitičnih in nehemolitičnih oblikah anemij, pri katerih je glavni mehanizem zdravljenja vnos višjih fizioloških odmerkov Epo in s tem povečanega delovanja na eritropetinski receptorski ravni (23,24,25). Anemije pri novorojencu so podrobno predstavljene v članku, ki obravnava anemije, značilne za to starostno obdobje.

## Literatura

1. Voute PA. Introduction: Managing Anemia in Pediatric Cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 446-7.
2. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence- based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100: 2303-20.
3. Ruggiero A, Riccardi. Interventions for Anemia in Pediatric Cancer Patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 451-54.
4. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer* 1984; 51: 1101-106.
5. Boyd HK, Lappin TRJ. Erythropoietin deficiency in the anemia of chronic disorders. *Eur J Haematol* 1991; 46: 198-201.
6. Eschbach JW, Egrie JC, Dowling MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
7. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412- 25.
8. Michon J. Incidence of Anemia in Pediatric Cancer Patients in Europe: results of a Large, International Survey. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 448-50. Gabrilove JL, Cleeland CS,
9. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528- 36.
10. Strickland DK, Riely CA, Patrick CC, et al. Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer. *Blood* 2000; 95: 3065-70.
11. Corazza F, beguin Y, Bergmann P, Andre M, Ferster A, Devalck C, Fondou P, et al. Anemia in Children With Cancer Is Associated With Decreased Erythropoietic Activity and Not With Inadequate Erythropoietin Production. *Blood* 1998; 92: 1793-98.
12. Beck MN, Beck D. Recombinant erythropoietin in acute chemotherapy- induced anemia of children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 17-21.
13. Kronberger M, Keck B, Zoubeck A, et al. Prevention of anemia with r-HuEPO in children with Ewing's or osteogenic sarcoma. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 702.
14. Kronberger M, Fischmeister G, Poetschger U, et al. Reduction in transfusion requirements with early epoetin alfa treatment in pediatric patients with solid tumors: A case- control study. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 95-109.
15. Bolonaki I, Stiakaki E, Lydaki E, Dimitriou H, Karbourakis A, Kalmantis T, Kalmanti M. Treatment with recombinant human erythropoietin in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13: 111- 21.
16. Porter JC. Erythropoietin Use in Pediatric Oncology. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2002; 4: 20- 5.
17. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once- weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements hemoglobin and quality of life are similar to three- times- weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-882.
18. 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 Hematol* 2000;108: 55- 63.
19. Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, Lonnqvist B, Wennber L. Reduced blood transfusion requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomized, double blind study with high- dose erythropoietin. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 397-402.
20. Locatelli F, Zecca M, Pedrazzoli P, Prete L, Quaglini S, Comoli P, et al. Use of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia: effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 403-10.
21. Porter JC, Leahey A, Polise K, et al. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusion in pediatric patients with sarcoma: A randomized double- blind, placebo- controlled trial. *J Pediatr* 1996;129: 656- 60.
22. Pegoraro L, Avanzi G, Lista P. Growth and differentiation factors in human hematopoiesis. *Haematologica* 1988; 73: 525-43.
23. Stockman J, A de Alarcon P. Overview of the State of the Art of Rh Disease: History, Current Management, and Recent progress. *J Pediatr Hematol/ Oncol*; 23: 385-93.
24. Ovali F, Samanci N, Dagoglu T. Management of Late Anemia in Rhesus hemolytic Disease: Use of Recombinant Human Erythropoietin (A Pilot study). *Pediatric Research* 1996; 39: 831-4.
25. Dhodapkar K, Blei F. Treatment of hemolytic Disease of the newborn Caused by Anti- Kell Antibody with recombinant Erythropoietin. *J Pediatr Hematol/ Oncol*; 23: 69-70.