

دکتر حمید صدیقی

# اپوئین آلفا در درمان آنمی ناشی از سرطان و شیمی درمانی

## خلاصه

هماتوکریت و کاهش نیاز به تزریق خون در بیماران سرطانی که تحت رژیم شیمی درمانی قرار دارند می‌باشد.

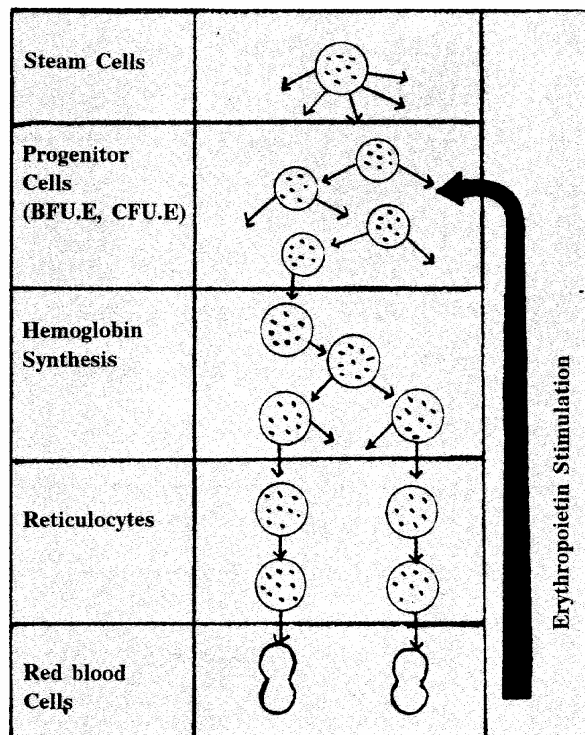
مدت زمانی است که آنمی به عنوان یک مشکل مهم برای بیماران سرطانی مطرح است که سلامت جسمی و روحی آنان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در گذشته توجه اندکی به آنمی و تاثیر آن بر روی کیفیت زندگی (Quality of life) بیماران می‌شد. پیشرفت‌های حاصل در بیوتکنولوژی بخصوص در زمینه تولید و بکارگیری فاکتورهای رشد سلول‌های خونی باعث گردیده تا کیفیت زندگی بیماران سرطانی بهتر شود.

## تنظیم تولید گویچه‌های قرمز خون

اریتروپوئین: پروسه تولید گویچه‌های قرمز خون (RBC)، خون‌سازی یا اریتروپوئین نامیده می‌شود. این پروسه از یک سلول کوچک بنیادین در مغز استخوان آغاز می‌گردد. این سلول‌های بنیادین در اثر تحریک مناسب به پیش‌سازهای رده‌های مختلف سلول‌های خونی تمایز و تکثیر می‌یابند. شکل (۱) بیانگر توالی مراحل اریتروپوئین است.

یکی از روش‌های درمانی جدید و موثر، استفاده گسترده از اریتروپوئین نوترکیبی انسانی (EPOETIN ALFA) به منظور افزایش میزان





شکل ۱- مراحل تولید RBC

واحد تشکیل کولونی های - گرانولوسیت، اریتروسیت مگاکاریوسیت و ماکروفاژ نامیده می شود. (CFU-GEMM) گویچه های قرمز بالغ از تکثیر و تمایز واحد تشکیل کولونی اریتروسیت (CFU-E) مشتق می شوند. در روند تمایز، اولین سلول اریتروئیدی که در مغز استخوان قابل شناسایی است، پرواریتروبلاست نامیده می شود. پرواریتروبلاست به یک سلول اریتروبلاست بازوفیلی یا نورموبلاست تمایز می یابد. در حین بالغ شدن اریتروبلاست ضمن ذخیره مقادیر زیاد هموگلوبین توانایی خود را برای

سلول مادر، پیش ساز مشترک برای سلول های

□ سلولهای بینابینی بافت کلیوی  
به تغییرات اکسیژن بافتی حساس  
بوده و تولید اریتروپوئیتین را  
تنظیم می کند.

لنفوئیدی و میلوئیدی است. سلول مادر میلوئیدی به نام

سنتر DNA و هسته خود را از دست می‌دهد. این سلول که رتی‌کولوسیت نامیده می‌شود از مغز استخوان به درون گردش خون آزاد شده و در آنجا به

## اریتروپوئیتین انسانی، گلیکوپروتئینی طبیعی با عملکرد نسبتاً اختصاصی و شامل ۱۶۵ آمینو اسید و دو باندهی سولفید است.

RBC بالغ تبدیل می‌شود. در شرایط عادی مغز استخوان روزانه تقریباً  $2/5$  بیلیون گویچه قرمز خون را به ازای هر کیلو وزن بدن تولید و آزاد می‌کند (۱).

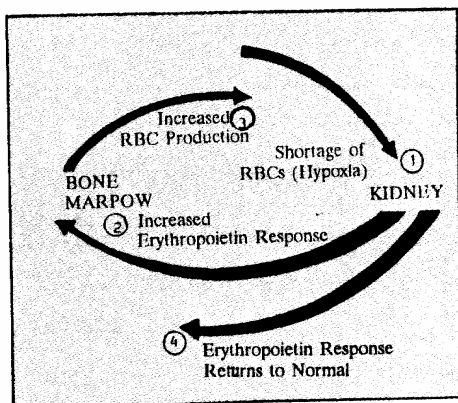
**فعالیت طبیعی گویچه‌های قرمز خون: عمل اصلی RBC تبادل اکسیژن و دی‌اکسید کربن توسط مولکول هموگلوبین می‌باشد. RBC همچنین از طریق یک سری با فرهای بین سلولی در حفظ تعادل اسید و باز شرکت می‌کند، طول عمر RBC بالغ در گردش خون حدود ۱۲۰ روز بوده و سپس توسط فاگوسیتوز و یا سیستم رتی‌کولو اندوتلیال از گردش خون حذف می‌شود. شمارش طبیعی RBC از  $4/5$  الی  $9/5$  میلیون در میلی‌متر مکعب خون در مردان و  $4$  الی  $5/2$  میلیون در میلی‌متر مکعب خون در زنان متغیر است. هماتوکریت بیانگر درصد RBC در حجم کلی خون است، در فرد بالغ هماتوکریت از  $42\%$  الی  $52\%$  در مردان و  $37\%$  الی  $47\%$  در زنان متفاوت است. میزان هموگلوبین نشانگر ظرفیت حمل اکسیژن خون است. میزان هموگلوبین طبیعی  $14$  الی  $18$  گرم**

در هر  $100$  میلی‌لیتر خون در مردان و  $12$  الی  $16$  گرم در هر  $100$  میلی‌لیتر خون در زنان متغیر است (۲).

**تنظیم اریتروپوئیتین:** فاکتورهای رشد هماتوپوئیتیک که شامل فاکتورهای محرک کولونی‌ها از قبیل اریتروپوئیتین (EPO) می‌شود، گلیکوپروتئین‌های شبه هورمونی طبیعی هستند که هماتوپوئز را برای همه رده‌های اصلی سلولی تنظیم می‌کنند.

اریتروپوئیتین فاکتور رشد اساسی برای سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید است. این فاکتور اریتروپوئز را از طریق تحریک رهاسازی رتی‌کولوسیت‌ها و افزایش سنتر هموگلوبین که باعث تسریع روند تمایز در پیش‌سازهای اریتروئیدی می‌گردد تنظیم می‌کند (۳). در شرایط طبیعی، مقدار RBC در گردش خون توسط یک مکانیسم فیدبک پیچیده هومورال، در حد مطلوب ثابت می‌ماند.

اریتروپوئز توسط اریتروپوئیتین و در پاسخ به تغییرات اکسیژن‌رسانی بافت‌ها تنظیم می‌شود. سلول‌های بینابینی بافت کلیوی به تغییرات



شکل ۲ - حلقه فیدبک نیاز اکسیژن

محلول بافر ایزوتون و حاوی آلبومین انسانی و آب برای تزریق فرموله شده است.

### آنمی در بیماران سرطانی

اکثر بیماران سرطانی در مرحله‌ای از بیماری دچار آنمی می‌شوند. علل ممکن برای آنمی در بیماران سرطانی در جدول (۱) خلاصه شده‌اند.

به‌طور کلی بیماران سرطانی دچار آنمی هیپوپرولیفراتیو می‌شوند که می‌توان آن را مشابه آنمی بیماری مزمن دانست. آنمی بیماری مزمن همراه با هیپوپلازی اریتروئیدی مغز استخوان، کاهش طول عمر

اکسیژن بافتی حساس بوده و تولید اریتروپوئیتین را تنظیم می‌کند (شکل ۲).

اریتروپوئیتین پس از تولید و ترشح در گردش خون روی سلول‌های هدف خاص (CFU-E) در مغز استخوان اثر کرده و باعث تسریع تولید و رهاسازی RBC می‌گردد.

در مقابل زمانی که تعداد RBC در گردش خون از مقادیر لازم برای اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها تجاوز کند، تولید EPO کاهش می‌یابد.

EPO در بدن ذخیره نمی‌شود و تولید آن وابسته به حالت اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها است. در شرایطی که غلظت اکسیژن بافت تغییر کند، مانند تغییر اکسیژن اتمسفر، عملکرد قلبی ریوی، تغییر حجم خون، غلظت هموگلوبین و یا تمایل اکسیژن به سلول خاص، تولید EPO تحریک یا کم می‌شود.

### اریتروپوئیتین

اریتروپوئیتین انسانی، گلیکوپروتئینی طبیعی با عملکرد نسبتاً اختصاصی و شامل ۱۶۵ آمینواسید و دو بانددی سولفید است (۴).

۹۰٪ آن در کلیه تولید شده و تولید کبدی آن نقش تعادلی دارد. برخی از کارسینوماهای سلول‌های کلیوی و هماتزیوبلاستوماها توانایی تولید EPO دارند.

اپوئیتین آلفا، گلیکوپروتئینی است از طریق تکنولوژی DNA نوترکیبی (RECOMBINANT) و سلول‌های پستانداران که ژن اریتروپوئیتین انسانی در آن کار گذاشته شده، تولید می‌شود. اپوئیتین آلفا دارای توالی آمینواسیدی کاملاً مشابه اریتروپوئیتین اندوژن بوده و دارای همان اثر بیولوژیک می‌باشد. اپوئیتین آلفا خالص به صورت

### جدول ۱ - علل آنمی در بیماران سرطانی

۱- از دست دادن خون

جراحی

خونریزی

۲- آنمی هیپوپرولیفراتیو

تخفیف مغز استخوان ناشی از درمان

سوء تغذیه (آهن - B<sub>12</sub>)

آنمی بیماری مزمن

تومور مغز استخوان

آنمی مکالوبلاستیک

آپلازی منحصر به RBC

۳- آنمی همولیتیک

همولیزاتوایمیون

همولیز ناشی از دارو

همولیز میکروانژیوپاتیک

همولیز ناشی از تروما

سندرم هموفاگوسیتیک

RBC، کاهش تولید رتیکولوسیت و غلظت کم

بیماری و یا مواد نفروتوکسیک مانند سیس پلاتین،  
دچار نارسایی کلیوی شده و تولید اریتروپوئیتین کاهش  
یافته، آنمی مشاهده شده است.

آنمی می تواند مربوط به اثر مواد شیمی درمانی که  
مانع بلوغ سلول های اریتروئیدی در مغز استخوان  
می شوند، باشد (۸).

برخی از علائم آنمی ناشی از هیپوکسی بافتی بوده  
و شامل: سرگیجه، ضعف، عدم تحمل سرما و رخوت  
می باشد.

□ برخی از علائم آنمی ناشی از  
هیپوکسی بافتی بوده و شامل:  
سرگیجه، ضعف، عدم تحمل سرما و  
رخوت می باشد.

اریتروپوئیتین سرم در مقایسه با میزان آنمی، می باشد

جدول ۲ - علائم و نشانه های آنمی

آنمی شدید	آنمی خفیف
سرگیجه	سرگیجه
تنگی نفس و تپش	تنگی نفس و تپش قلب
قلب در حالت استراحت	در فعالیت
عدم توانائی فعالیت های فیزیکی	تاکی کاردی
سرگیجه، سردرد، التهاب، مشکلات	اغلب بدون علامت
تمرکز و خواب	
حساسیت زیاد به سرما	
بی اشتهایی، سوء تفاهم، مشکلات	
قاعدگی / عدم تمایل جنسی مردان	
MURMUR سببستولی، رنگ پریدگی	

افزایش بار قلب ممکن است موجب علائمی  
چون تاکی کاردی - تنگی نفس، ادم پا و کاهش توان  
فعالیت فیزیکی شود.

در واکنش به آنمی بدن از طریق مکانیزم های  
فیزیولوژیک اقدام به جبران کمبود اکسیژن می نماید.

(۵).  
در مقایسه با آنمی فقر آهن (در شرایطی که ارزش  
هموگلوبین مشابه است) آنمی در بیماران سرطانی به  
همراه غلظت اریتروپوئیتین کمتری است (۷).  
به علاوه در افرادی که به دلایلی مانند جراحی،

کاهش در ظرفیت حمل اکسیژن خون باعث افزایش برون‌ده قلب، افزایش جذب اکسیژن توسط بافت‌ها و انبساط عروق محیطی می‌شود (۱۰).

### تزریق خون

به‌طور سنتی برای درمان آنمی حاد و رفع علائم آن از تزریق خون استفاده می‌شود با این وجود در ۲۰٪ موارد انتقال خون عوارض جانبی مانند آنچه در جدول ۳ آورده شده است دیده می‌شود (۱۱).

#### جدول ۳- پیچیدگی‌ها و مضرات تزریق خون

عفونت (HIV و CMV و هیپاتیت)  
واکنش‌های همولیتیک  
آلو ایمنونیزاسیون  
واکنش‌های آلرژیک  
تخفیف سیستم ایمنی  
افزایش آهن و حجم گردش  
امکان کاهش زمان بهبود بدخیمی  
عدم سازگاری  
قیمت  
محدودیت عرضه گروه‌های خونی

رایج‌ترین ناراحتی انتقال خون تب بوده که به دلیل واکنش سلول‌های سفید خون دهنده با آنتی‌بادی‌های کپیر یکی دیگر از عوارض شایع است که به دلیل واکنش پروتئین‌های موجود در خون مصرفی با آنتی‌بادی‌های ثابت بیمار گیرنده خون رخ می‌دهد (۱۲).

امروزه حتی با وجود تجسس‌های دقیقی که بر روی فرآورده‌های خونی انجام می‌شود هنوز امکان انتقال بیماری‌های عفونی از طریق انتقال خون وجود دارد.

مسائل دیگری مثل - قیمت، زمان، انتقال نامناسب نیز مطرح می‌باشند.

انتقال ۲ واحد Packed RBC ۴ الی ۸ ساعت طول می‌کشد و در این مدت بیمار باید دقیقاً تحت کنترل باشد.

قیمت هر واحد خون بسیار بالا بوده و شامل مخارج فیلترهای جداسازی لوکوسیت‌ها، اشعه دادن - شستشو و تعیین نوع برای allosensitivity می‌باشد.

### اپوتین آلفا برای درمان آنمی در بیماران سرطانی تحت رژیم شیمی درمانی

بر پایه موفقیت اپوتین آلفا در درمان آنمی در بیماران با نارسائی مزمن کلیوی و بیماران مبتلا به ایدز تحت درمان با زیدوودین ، مطالعاتی برای ارزیابی اپوتین آلفا در درمان آنمی بیماران سرطانی تحت رژیم شیمی درمانی صورت گرفته است دو مطالعه کنترل شده در گروهی از بیماران سرطانی، یکی شامل ۷۲ بیمار با رژیم شیمی درمانی فاقد سیس‌پلاتین و دیگری شامل ۵۹ بیمار با رژیم شیمی درمانی حاوی Cisplatin بیماران با سرطان شناخته شده هیستولوژیک به استثناء بدخیمی‌های میلیوئیدی و یا لوسمی حاد در این مطالعات شرکت داشته‌اند از آنجائیکه اپوتین آلفا یک فاکتور رشد است و احتمال رشد تومور به خصوص در بدخیمی‌های میلیوئیدی وجود داشت، لذا این بیماران در مطالعه شرکت داده نشدند. بیماران به‌طور اتفاقی اپوتین آلفا ۱۵۰ U/kg و

یا دارونما به صورت زیر جلدی سه بار در هفته و به مدت ۱۲ هفته و یا تا زمان رسیدن به میزان هماتوکریت هدف ۳۸٪-۴۰٪ دریافت داشتند و پس از آن دوزاژ اپوئین آلفا تا مقدار لازم برای نگهداری

## افزایش بار قلب ممکن است موجب علائمی چون تاکی کاردی، تنگی نفس، ادم پا و کاهش توان فعالیت فیزیکی شود.

میزان هماتوکریت در طیف مورد نظر تنظیم شد. ارزیابی اولیه اثربخشی اپوئین آلفا از طریق بررسی تغییرات در میزانی هماتوکریت و نیاز به تزریق خون بود. متغیرهای دیگر شامل مقایسه بین پاسخ‌ها مبنی بر نوع تومور شدت شیمی درمانی، انفیلتراسیون تومور، غلظت سرمی پایه EPO و هماتوکریت در زمانی که بیمار خون دریافت می‌کند بود (Transfusion Trigger) (۸).

در صورت نیاز به تزریق خون در طول درمان با اپوئین آلفا مجاز بود و براساس نیاز بیمار و نظر پزشک صورت می‌گرفت بیماری به عنوان پاسخ دهنده به درمان تلقی می‌شد که تغییر میزان هماتوکریت‌های از میزان پایه تا پایان مطالعه حداقل به میزان ۶٪ (بدون ارتباط با تزریق خون) افزایش را نشان دهد. آئمی زمانی درمان شده تلقی می‌گردید که میزان هماتوکریت به حداقل ۳۸٪ (بدون ارتباط با تزریق خون) می‌رسید، تمام بیمارانی که وارد مطالعه شدند آئمی بالینی مشخص داشته و ۷۵٪ آنها غلظت

سرمی پایه EPO کمتر از ۲۰۰ mu/ml داشتند.

## پاسخ هماتوکریت

سطح هماتوکریت در طول ۱۲ هفته درمان در بیماران تحت درمان با اپوئین آلفا مشخصاً افزایش یافت در حالی که در بیماران گروه کنترل سطح هماتوکریت تقریباً ثابت ماند.

متوسط میزان هفتگی هماتوکریت بعد از ۱۲ هفته در گروه دریافت‌کننده اپوئین آلفا که رژیم شیمی درمانی آنها فاقد سیس‌پلاتین بود به ۳۵/۳٪ و برای گروه کنترل ۳۰/۷٪ بود. در دسته دوم برای رژیم شیمی درمانی حاوی سیس‌پلاتین متوسط میزان هفتگی هماتوکریت ۳۵/۸٪ و گروه کنترل ۲۸/۱٪ بود.

در مجموع ۶۱٪ بیماران که تحت درمان با اپوئین آلفا بودند به درمان پاسخ مثبت داده و زمان متوسط پاسخ‌دهی ۶/۱ هفته بود و این پاسخ بدون ارتباط با نوع تومور شدت شیمی درمانی، انتقال خون و انفیلتراسیون تومور مغز استخوان بود.

دلایلی احتمالی برای عدم پاسخ‌دهی سایر بیماران به اپوئین آلفا شامل موارد زیر بود:

کمبود آهن، بیماری هماتولوژیک زمینه‌ای - بیماری عفونی یا التهابی - کمبود ویتامین B12 و اسید فولیک و یا مقادیر زیاد اریتروپوئین اندوژن (۵).

## اثر اپوئین آلفا روی نیاز به انتقال خون

در طی ماه اول درمان از لحاظ آماری هیچ تفاوت مشخصی میان دو گروه در دفعات دریافت خون و یا نسبت افرادی که خون دریافت کردند نبود. چرا که پروسه اریتروپوئین نیاز به تولید RBC دارد و تقریباً ۴ هفته طول می‌کشد تا افزایش مشخصی در سطح



هماتوکریت دیده شود.

پیشرفت بیماری یا عوارض ناخواسته قطع گروه بودند وجود نداشت و Survival در هر دو گروه کنترل و اپوئین آلفا مشابه بود. عوارض جانبی که در بیشتر از

در طی ماههای دوم و سوم درمان، درصد بیماریاری که خون دریافت کردند و همچنین متوسط تعداد

جدول ۴- عوارض جانبی که توسط ۱۰٪ بیماران گزارش شده است		
عارضه جانبی	اپوئین آلفا (n = ۶۳)	دارونما (n = ۶۸)
تب	۲۹	۱۹
اسهال	۲۱	۷
تهوع	۱۷	۳۲
خیز	۱۷	۱
استفراغ	۱۷	۱۵
استنیا	۱۳	۱۶
خستگی	۱۳	۱۵
تنگی نفس	۱۳	۹
پاراستزی	۱۱	۶
عفونت مجاری تنفسی فوقانی	۱۱	۴
سرگیجه	۵	۱۲
درد شکمی	۳	۱۶

۱۰٪ بیماران گزارش شده بود در جدول ۴ خلاصه شده است.

تنها مسئله‌ای که در حین درمان مشاهده شد افزایش فشار خون در تعداد کمی از بیماران تحت درمان با اپوئین آلفا بود. افزایش فشار خون در ارتباط با افزایش هماتوکریت قبلاً در مورد بیماران CRF گزارش شده بود که البته به ندرت اتفاق می‌افتد. تنها اثر جانبی که با اختلاف مشخصی نسبت به

واحدهای خون تزریق شده برای هر بیمار در گروه اپوئین آلفا از گروه کنترل به طور مشخصی کمتر بود.

### عوارض جانبی اپوئین آلفا

در این مطالعه همانند مطالعات قبلی بیماران درمان اپوئین آلفا را به خوبی تحمل کردند. هیچ اختلاف معنی‌داری بین تعداد بیماریاری که درمان با اپوئین آلفا را به دلایل مختلف از جمله بروز مرگ و

etal) Hematology. 3rd ed. New York: McGraw - Hill Book Company, pp. 75-81, 1983.

4- Erslev Aj. Erythropoietin, N. Engl.J.Med. 324: 1339 - 1334, 1991.

5- Ables RI, Larholt KM, Krantz KD, Bryant EC. Recombinant human erythropoietin (r-HuEpo) for the treatment of the anemia of cancer. In: Blood cell growth factors: their and Future use in hematology and oncology. Proceedings of the Beijing Symposium. (Murphy Mj) Dayton: AlphaMed press pp: 121-141, 1991.

6- Roodman, GD.: Anemia. Current Issues: Anemia of malignancy. Glenside, PA: Toltzis communications inc, 3, 1991.

7- Miller CB, Jones Rj, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivakje. Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. N.Engl.J.Med. 322: 1689-1692, 1990.

8- Abels RI.: Use of recombinant human erythropoietin in the Treatment of anemia in patients who have cancer. Semin. Oncol. 19: 29-35, 1992.

9- BunnH.F.: Anemia In: Harrison's principles of internal medicine. (Wilson JD, Braunwald E) 12th ed. New York. NY. McGraw - Hill publishers. 61: 344-348, 1991.

10- Varat MA, Adolph RJ, fowler No. Cardiovascular effects of anemia AM. Heart. J. 83: 415-426, 1972.

11- Walker RH.: Special report "Transfusion risks. AM.J.Clin. pathol. 88: 374-378, 1987.

12- Henry DH.: Changing patterns of care in the management of anemia. Semin oncol 19 suppl 8:3-7, 1992.

13- Oster W, Hermann F, Gammh, ZeileG.: Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. J.Clin.Oncol. 8: 956-962, 1990.

14- Ludwig, H., Fritz E.: Erythropoietin Treatment of anemia associated with multiple myeloma. N.Engl.J.Med. 322: 1693 - 1699, 1990.

گروه کنترل مشاهده شد، اسهال و ادم بود.

در مجموع به نظر می‌رسد که آثار جانبی اپوئین آلفا مطابق با عوارض روند سرطان پیشرفته باشد در این مطالعه در خون هیچ‌یک از بیماران آنتی‌بادی علیه  $\pi$ -HuEpo و یا شاهدهی برای اثر اپوئین آلفا بر روی رشد تومور مشاهده نگردید.

### نتیجه گیری

اپوئین آلفا یک جان‌نشین مناسب برای تزریق خون در درمان آنمی بیماران مبتلا سرطان تحت رژیم شیمی درمانی بوده و باعث افزایش مقدار هماتوکریت و کاهش نیاز به تزریق خون می‌شود. بر مبنای این مطالعات بررسی‌های بیشتر در مورد مصرف این دارو در بیماران با سندرم میلودیسپلاستیک، پرتو درمانی و پیوند مغز استخوان ضروری به نظر می‌رسد.

زیر نویس:

\* Colony Forming unit - Granulocyte, Erythrocyte, Megakaryocyte, Macrophage.

منابع:

1- Quesenberry, P.J.: Origin of the blood cells and architecture of the bone marrow. In: Leavel and Throup's Fundamentals of hematology. (Leavell, B.S. - Thorup, O.A.) 5th ed. Philadelphia / WB Saunders Company, pp. 1-22, 1987.

2- Rifkind R.A., Bank A.: Fundamentals of hematology. 3rd ed. Chicago, Il: Year book medical publishers, 1986.

3- Erslev Aj, Weissl. Structure and function of marrow. In: Williams W, Beutler G (Erslev Aj,