

Anemija pri bolnikih z rakom

Anemia in Cancer Patients

Neža Režun dr.med.^{1,2}, Tanja Ovčariček dr.med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Anemija ali slabokrvnost je definirana kot zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku, kar kot posledico prinaša zmanjšano sposobnost krvi za prenos kisika. Pri bolnikih z rakom se anemija pojavi pogosto (pri približno 30-90% bolnikov) in je običajno posledica več vzrokov bodisi mielosupresivnega učinka sistemskega zdravljenja ali maligne bolezni same. Anemija pomembno zmanjša kvaliteto življenja bolnikov in je negativen napovedni dejavnik progressa in preživetja bolezni. Opredelimo jo s standardnimi diagnostičnimi postopki in jo zdravimo glede na stopnjo, hitrost in vzrok nastanka na tri načine: s preparati železa, transfuzijami koncentriranih eritrocitov in eritropoetini (EPO).

Ključne besede: anemija, železo, eritropoetin, transfuzija

Abstract

Anemia or anemia is defined as a reduced total mass of erythrocytes in the bloodstream, which results in a reduced ability of the blood to transport oxygen. In cancer patients, anemia occurs frequently (in approximately 30-90% of patients) and is usually due to several causes, either the myelosuppressive effect of systemic therapy or the malignant disease itself. Anemia significantly reduces the quality of life of patients and is a negative predictor of disease progression and survival. It is identified by standard diagnostic procedures and treated according to the degree, speed and cause of its occurrence in three ways: with iron preparations, transfusions of concentrated erythrocytes and erythropoietin (EPO).

Keywords: anemia, iron, erythropoietin, transfusion

1. Uvod

Anemija je opredeljena kot bolezensko stanje z zmanjšano celotno maso eritrocitov v krvnem obtoku in posledično zmanjšano sposobnostjo organizma za prenos kisika. Stopnjo anemije pri bolniki z rakom na sistemskem zdravljenju klasificiramo po NCI -CTCAE (NCI-Common Toxicity Criteria) kriterijih. (Tabela1)

Gradus	Vrednost Hb
1	<100g/l
2	80-100g/l
3	<80g/l
4	Življenje ogrožujoča
5	smrt

Tabela 1: NCI -CTCAE kriteriji anemije

2. Vzroki anemije pri bolniku z rakom

Pri bolnikih z rakom je anemija običajno posledica različnih dejavnikov. Anemija kot posledica mielotoksičnega učinka sistemskega zdravljenja je najpogostejše posledica zdravljenja s citostatsko terapijo, lahko pa tudi zdravljenja s tarčnimi zdravili ali obsevanja, zlasti področja medenice ali večjih predelov hrbtenice. Med citostatskim zdravljenjem se najpogostejše pojavi med petim in šestim krogom kemoterapije. To gre pripisovati življenjski dobi eritrocitov, ki je 120 dni. S časom pa se zaradi kumulativnega mielosupresivnega učinka terapije anemija pogloblja.

Vzrok anemije je lahko sama maligna bolezen in njene posledice kot so krvavitve iz tumorja/metastaz, slabše delovanje kostnega mozga zaradi metastatske infiltracije, hemoliza, kronično vnetje povezano z maligno boleznijo in drugi. Z rakom povezana anemija, ki je podobna anemiji ob kroničnem vnetju, je posledica funkcionalnega pomanjkanja železa. Nastane kot posledica povišane koncentracije IL-8, ki poveča tvorbo hepcidina, ta pa zmanjšuje absorpcijo železa iz črevesja in zavira sproščanje zaloga železa iz makrofagov.

Na pojav anemije med sistemskim zdravljenjem vpliva več dejavnikov kot so bolnikova starost, razširjenost bolezni, prisotnost anemije pred pričetkom zdravljenja, režim in vrsta kemoterapevtske sheme ter čas trajanja zdravljenja. Anemija se pogosteje razvije med zdravljenjem hematoloških malignomov, v primerjavi s solidnimi raki pri katerih je anemija najpogosteje prisotna pri bolnikih z gastrointestinalnimi, pljučnimi in ginekološkimi raki. Pogosteje se razvije ob zdravljenju s preparati platine. Mehanizem nastanka je poleg direktnega mielotoksičnega učinka tudi nefrotoksičen učinek kemoterapije na osnovi platine, ki zmanjša produkcijo eritropoetina in preko tega vodi do nastanka anemije. Prav tako pogosto opazimo anemijo pri zdravljenju s citostatiki iz skupine zaviralcev delitvenega vretena (paklitaksel, docetaksel, vinorelbin, vinblastin, eribulin). Anemija je lahko posledica zdravljenja s tarčnimi zdravili (npr. PARP inhibitorji, CDK4/6 inhibitorji, idr), vendar je to v primerjavi s kemoterapijo manj pogosto, anemija pa običajno nižje stopnje.

3. Klinična slika anemije

Bolniki s kronično anemijo praviloma nimajo težav oziroma se te pojavijo le pri večji fizični obremenitvi (utrujenost, težko dihanje, palpitacije). Pri akutno nastali anemiji, pa so simptomi običajno bolj izraženi in se kažejo kot posledica kompenzacije s povečanim minutnim volumnom srca (težko dihanje, palpitacije, stenokadija, ortopnea), lahko se pojavijo tudi nevrološki simptomi (glavobol, vrtoglavica, tinitus), znaki slabe prekrvavitve prebavil (slabost, zaprtje, flatulenca) ali motnje spolnih organov (amenoreja, menoragija, izguba potence). Najpomembnejši klinični znak anemije je bledica.

4. Diagnoza anemije

Osnovna preiskava je kompletna krvna slika. Dodatne preiskave vključujejo še natančnejšo opredelitev koncentracije in zaloga železa.

Pri anemiji ob pomanjkanju železa v hemogramu najdemo anemijo, ki je hipokromna in mikrocitna, v razmazu je pogosto vidna anizocitoza in poikilocitoza. Število retikulocitov je normalno, koncentracija feritina pa manjša od 100 mcg/l, zasiženost transferina je pod 15%. Govorimo o absolutnem pomanjkanju železa.

Pri anemiji kroničnega vnetja je laboratorijska vrednost hemoglobina navadno višja, anemija je normocitna in normokromna, koncentracija železa je nizka, feritin pa je normalen ali celo zvišan. V tem primeru govorimo o funkcijskem primanjkljaju železa.

5. Zdravljenje anemije

Z zdravljenjem anemije zmanjšamo njene simptome in s tem izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov. Raziskave so potrdile negativno napovedno vrednost anemije pred uvedbo zdravljenja za preživetje, po nekaterih raziskavah pa obstaja povezava med anemijo in slabšo učinkovitostjo sistemskega in radioterapevtskega zdravljenja. Korekcija anemije zmanjša hipoksijo in posledično poveča učinkovitost zdravljenja, kar lahko vodi v izboljšanje preživetja.

Glavni trije načini zdravljenja anemije so: preparati železa, transfuzija koncentriranih eritrocitov in rekombinantni eritropoetini. Priporočila za obravnavo in zdravljenje anemije so prikazana v Tabeli 2.

5.1. Zdravljenje anemije z nadomeščanjem železa

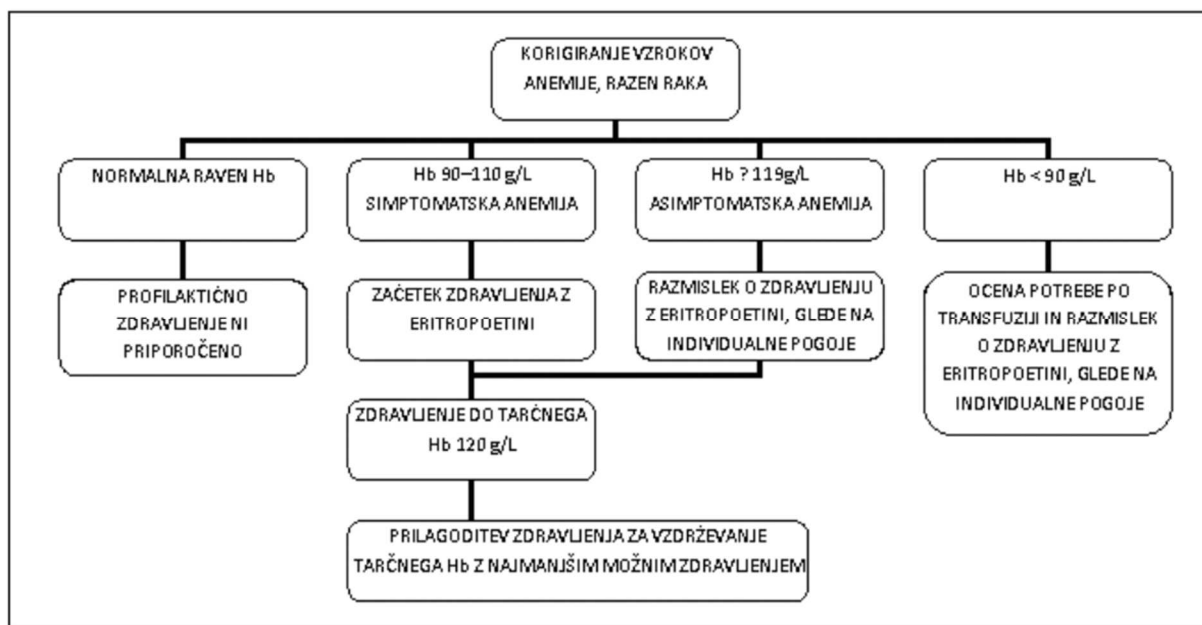
Že samo zdravljenje s preparati železa lahko privede do korekcije anemije, ima pa tudi pomembno mesto kot dodatno zdravljenje pred uvedbo EPO. V obeh primerih je priporočena parenteralna aplikacija železa, saj ta dokazano izboljša kvaliteto življenja, učinkovitost zdravljenja z EPO in zmanjša potrebo po nadomeščanju koncentriranih eritrocitov. Primerjalne študije z uporabo peroralnih preparatov tega niso dokazale. Previdnost pri aplikaciji je potrebna pri bolnikih s sočasno aktivno okužbo. Aplikacija med zdravljenjem s kardiotoksičnimi kemoterapevtiki je odsvetovana.

5.2. Zdravljenje anemije s transfuzijami koncentriranih eritrocitov (KE)

Glavna prednost zdravljenje s transfuzijami KE je hitra korekcija anemije. Po priporočilih je transfuzija KE indicirana pri bolnikih s hemoglobinom pod 70 g/l ali pod 80 g/l če bolnik prejema kemoterapijo, pri višjih vrednostih hemoglobina pa je takšno zdravljenje smiselno ob simptomatski anemiji ali pri bolnikih s pomembnimi pridruženimi obolenji. Ima pa takšno zdravljenje tudi tveganja kot so nevarnost za okužbe, transfuzijske reakcije, protrombogeno stanje in prenasičenost z železom.

5.3. Zdravljenje anemije z eritropoetini

Eritropoetini so rastni dejavniki za eritrocite, korekcija anemije ob zdravljenju z EPO je bolj postopna. Cilj zdravljenja je dvig ravni Hb, odprava simptomov in zmanjšanje potrebe po transfuzijah KE. Eritropoetini se aplicirajo subkutano. Želene ciljne vrednosti Hb so med 100 in 120, vrednostim nad 120 se izogibamo zaradi večje možnosti zapletov. Priporočen je dvig Hb za maksimalno 2 g/l v 4 tednih. Uporaba EPO je indicirana le pri bolnikih z metastatsko boleznijo, ki so zdravljeni s sistemsko kemoterapijo in imajo vednost hemoglobina nižjo od 80 g/L ali nižjo od 100g/L in ob tem simptome anemije. Pri bolnikih, ki ne prejemajo kemoterapije, uporaba EPO ni indicirana.



Slika 1: Aplikacija eritropoetina.

Pogosto se pojavlja dilema možne povezave med progresom maligne bolezni in zdravljenjem z EPO, na kar so nakazovali rezultati starejših raziskav. Metaanaliza tega ni potrdila. Kljub temu trenutno uporaba EPO pri bolnikih z omejeno boleznijo in sistemskim zdravljenjem s ciljem ozdravitve ni indicirana.

Uporaba EPO po podatkih nekaterih raziskav lahko poveča nevarnost globoke venske tromboze, vendar pa profilaktična uporaba antikoagulantne terapije ni svetovana. Večinoma so večje tveganje za nevarnost globokih venskih tromboz pokazale starejše raziskave, ki so imele višje ciljne vrednosti Hb. Priporočila za zdravljenje anemije z EPO so prikazana v Sliki 1.

Vrsta EPA	Odmerek
Epoetin α	150 IE/kg s.c. 3x na teden; 40.000 IE 1x na teden
Epoetin β	450 IE/kg s.c. 1x na teden
Darbepoetin α	2,25 μ g/kg s.c. 1x na teden, 6,75 μ g/kg s.c./3 tedne
Titriranje	
Povečanje odmerka	$\uparrow$ Hb < 10 g/L v 4–6 t $\rightarrow$ $\uparrow$ odmerka za polovico
Prekinitev	$\uparrow$ Hb < 10–20 g/L v 6–8 t; Hb > 120g/l
Zmanjšanje odmerka	$\uparrow$ Hb za 10 g/L ali več v 2 t; Hb > 110g/l

Slika 2. Odmerjanje eritropoetinov.

6. Zaključek

Anemija pri bolnikih z rakom je pogosta. Nastane kot posledica maligne bolezni ali kot neželen učinek sistemske terapije. Za opredelitev anemije je potrebno določiti vrednosti hemoglobina, železa, feritina in transferina. Zdravljenje je vzročno in podporno s preparati železa, EPO in transfuzijami KE, ki jih uporabljamo v skladu s priporočili.

Literatura

- Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals* 2018 30;11(4):94.
- Bryer, Emily & Henry, David. (2018). Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine* 2018; 6:21-31.
- Xu H, Xu L, Page JH, Cannavale K, Sattayapiwat O, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013. *Clin Epidemiol.* 2016; 18;8:61-71.
- Zeng J, Li N, Yuan GW, Sun YC, Zhang R, et al. [Analysis of PARP inhibitors induced anemia in advanced and relapsed epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2021; 25;56(6):401-407.
- Aapro M, Beguin Y, Bockemeyer C, Dicato M, Gascon P, et al. Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(4):iv96-iv110.