

Anemija zloćudne bolesti – smjernice liječenja

Anemia in malignant diseases – treatment algorithm

Duška Petranović*, Gorazd Pilčić, Toni Valković, Renata Dobrila Dintinjana,
Antica Duletić-Načinović, Ivan Host

Sažetak. Anemija se u maligno oboljelih javlja s velikom učestalošću te joj se prevalencija kreće od 20 do 60 %. Uzroci nastanka anemije u maligno oboljelih mogu biti mnogostruki, kao što su već sama prisutnost zloćudne bolesti, terapija zloćudne bolesti te različita druga stanja (infekcije, nutritivni deficit, prisutnost druge kronične bolesti itd.). Prisutnost anemije kod maligno oboljelih negativno utječe na sve fiziološke sustave i njihove funkcije, a naročito na središnji živčani, kardiorespiratorni sustav te na bubrežnu funkciju, stoga se ovi bolesnici osjećaju znatno lošije nego što bi to uzrokovala sama osnovna bolest, a prisutnost, odnosno odsutnost anemije utječe na mogućnosti i izbor načina liječenja te je ujedno i jedan od prognostičkih čimbenika preživljenja kod brojnih tumora. Iako je vrlo učestala, anemija se kod maligno oboljelih često previđa i podcjenjuje te samo oko 40 % bolesnika koji su anemični, a istodobno imaju zloćudnu bolest, prima terapiju u svrhu liječenja anemije. Za sprječavanje i liječenje anemije prije svega je potrebno liječiti osnovnu bolest. Danas je, prema smjernicama *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* i *American Society of Hematology (ASH)*, na prvom mjestu lijekova za liječenje anemije maligno oboljelih eritropoetin koji se koristi već dugo godina u svijetu, no u Republici Hrvatskoj njegova primjena nije još zaživjela.

Ključne riječi: anemija, liječenje, zloćudna bolest

Abstract. Anemia in malignant disease occurs with great frequency and its prevalence is 20-60% and depends on a number of different factors. Causes of anemia in malignant disease can be manifold as they are already very presence of malignant disease, therapy of malignant diseases and various other conditions (infections, nutritional deficits, the presence of other chronic diseases, etc.). The presence of anemia in malignant disease negatively affects on all physiological systems and their functions, especially on the central nervous system, cardiorespiratory system and on renal function. Therefore, these patients feel much worse than the disease itself is caused, and the presence or absence of anemia affects on the choice of options and ways of treatment and is also one of the prognostic factors for survival in many tumors. Although it is very common, the anemia of malignant disease is often overlooked and underestimated, and only about 40% of cancer patients who have anemia receive therapy for anemia. For the prevention and treatment of anemia in cancer patients it is necessary to eliminate underlying ethyological factors. Application of erythropoetic agents is strongly recommended according to the guidelines of ASCO and ASH. Although it has been used for many years in the world, in the Republic of Croatia erythropoetin has not been recognized for that indication.

Key words: anemia, malignant disease, treatment

Zavod za hematologiju, reumatologiju i
kliničku imunologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka

Primljeno: 2. 2. 2010.
Prihvaćeno: 12. 4. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Mr. sc. Duška Petranović, dr. med.**
Zavod za hematologiju, reumatologiju i
kliničku imunologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka,
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: duskapetranovic@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Prevalencija anemije u maligno oboljelih kreće se od 20 do 60 % i ovisi o tipu tumora, proširenosti i duljini trajanja bolesti, dobi bolesnika, vrsti i intenzitetu terapije, interkurentnim infekcijama, kirurškim intervencijama i ostalim čimbenicima¹⁻⁴. Istraživanja su pokazala da u nastanku anemije kod maligno oboljelih veliku ulogu ima poremećaj sinteze i funkcije eritropoetina (Epo) s posljedičnim padom njegove razine koja je potrebna za

Prisutnost anemije kod maligno oboljelih negativno utječe na sve fiziološke sustave i njihove funkcije. Stoga se ovi bolesnici osjećaju znatno lošije nego što bi to uzrokovala sama osnovna bolest. Anemija utječe na mogućnosti i izbor načina liječenja i predstavlja važan prognostički čimbenik preživljenja kod brojnih tumora.

normalnu stimulaciju eritropoeze ili pak neodgovarajućeg odgovora stanica koštane srži. Također je *in vitro* pokusima dokazano da razina eritropoetina korelira s razinom različitih citokina koje

stvaraju maligne stanice. Tako interleukin-1 (IL-1) i faktor nekroze tumora (TNF) inhibiraju mRNA za stvaranje Epo, a posljedica toga je inhibicija stvaranja Epo i sporija stimulacija eritropoeze u koštanoj srži⁵. Od 2000. godine, kada je prvi put otkriven u bolesnika s tumorima jetre i opisan kao *Liver-Expressed Antimicrobial Protein* (LEAP-1), proučava se uloga peptidnog hormona hepcidina. Pokazalo se, naime, da je hepcidin osnovni regulator homeostaze željeza i da ima vrlo važnu ulogu u nastanku anemije maligne bolesti⁶.

Ostali mogući uzroci razvoja anemije u sklopu maligne bolesti prikazani su u tablici 1^{1-4,6-10}.

Anemija negativno utječe na sve fiziološke sustave, a naročito na središnji živčani sustav, kardiorespiratorni sustav te na bubrežnu funkciju¹¹ (simptomi anemije prikazani su u tablici 2). Jasno je, stoga, da se bolesnici koji osim zloćudne bolesti istovremeno imaju anemiju osjećaju znatno lošije nego što bi to uzrokovala sama bolest. Oni ne mogu adekvatno obavljati svakodnevne jednostavne poslove kao što su šetnja, kućanski poslovi ili bilo kakve aktivnosti kognitivnog karaktera. Osim što uzrokuje pad kvalitete života u

Tablica 1. Uzroci anemije u maligno oboljelih

Table 1. Causes of anemia in patients with malignant diseases

1. Maligna bolest	1. Infiltracija koštane srži tumorom
	2. Depoziti amiloida u koštanoj srži
	3. Poremećaji hematopoeze zbog supresije koštane srži citokinima koje luče tumori
	4. Krvarenje: akutno ili kronično krvarenje (gastrointestinalni tumori), krvarenje u tumor (hepatom), krvarenje uzrokovano poremećajima koagulacije
	5. Autoimuna hemoliza
	6. Nutritivni deficiti (željezo, folati, vitamin B12)
2. Terapija	1. Radioterapijom uzrokovana mijelosupresija
	2. Kemoterapijom uzrokovana mijelosupresija
	3. Krvarenje tijekom ili nakon operativnog zahvata
	4. Nefrotoksičnost kemoterapije
	5. Lijekovima uzrokovana hemoliza
3. Drugi čimbenici	1. Infekcija
	2. Nutritivni deficit
	3. Istodobno prisutne druge kronične bolesti osim maligne
	4. Skraćen vijek eritrocita
	5. Hipersplenizam kod tumora koji invadiraju slezenu ili induciraju portalnu hipertenziju
	6. Mikroangiopatske hemolitičke anemije inducirane prokoagulantnim faktorima koje oslobađaju neki tumori

maligno oboljelih¹¹⁻¹⁴, anemija utječe na mogućnosti i izbor načina liječenja^{1,7,13-15} i loš je prognostički čimbenik preživljenja u brojnih tumora¹⁶⁻²⁰. Caro i sur. 2001. godine publicirali su sistematski pregled 60 radova koji govore o preživljenju bolesnika oboljelih od različitih malignih bolesti i pokazali da je relativni rizik smrtnosti 65 % viši u anemičnih u usporedbi s neanemičnim bolesnicima²¹.

Najstrijmiji dio silazne krivulje gubitka kvalitete života registriran je kod pada vrijednosti Hb od 110 na 100 g/L, te većina ispitivača smatra da je kod ovih vrijednosti Hb potrebno hitno liječenje anemije^{12,22-25}.

Iako je vrlo učestala, brojna istraživanja pokazala su da se u svakodnevnoj praksi i nastojanju liječenja zloćudne bolesti anemija previđa i podcjenjuje te samo oko 40 % bolesnika koji su anemični, a istodobno imaju malignu bolest, prima terapiju u svrhu liječenja anemije¹.

LIJEČENJE ANEMIJE

U liječenju anemije maligne bolesti, s obzirom na njenu višestruku i kombiniranu etiologiju, preporučuje se individualni pristup bolesniku i liječenje pojedinih vjerojatnih uzroka koji su doveli do anemije. Kao što predlažu smjernice *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, liječenje osnovne bolesti svakako je najvažnije u sprječavanju i liječenju anemije^{7,25}.

Željezo se primjenjuje samo u slučaju dokazane sideropenične anemije, a nikako bez jasne indikacije. Istodobno se provodi sveobuhvatna obrada kojom se utvrđuje razlog gubitka željeza i poduzimaju postupci i zahvati u svrhu sprječavanja daljnjeg pogoršanja anemije.

Vitamini se, naročito folacin i vitamini B kompleksa, često preporučuju u anemiji maligne bolesti jer vrlo često postoji kombinirani deficit različitih nutritiva.

Transfuzijsko liječenje prema uputama NCCN predstavlja u svakom trenutku moguću dobru opciju brze korekcije anemije.

Eritropoetin zauzima važno mjesto u liječenju anemije maligne bolesti. Više studija dokazalo je pozitivan učinak eritropoetina na liječenje anemije, poboljšanje kvalitete života, pa čak i preživljenje i odgovor na terapiju, kao i na kognitivne sposobnosti bolesnika^{22,27}.

Tablica 2. Utjecaj anemije na organe i organske sustave

Table 2. Impact of anemia on organs and organ systems

Središnji živčani sustav	Vrtoglavica Malaksalost Smanjenje kognitivnih funkcija Promjena raspoloženja Glavobolja
Bubrezi	Retencija vode
Gastrointestinalni trakt	Promjene funkcije
Kardiorespiratorni sustav	Tahikardija Dispneja Srčana dekompenzacija Edem pluća
Genitalni trakt	Poremećaji menstruacije Gubitak libida Impotencija
Koža	Smanjena perfuzija Bljedoća Hladna koža
Imunološki sustav	Imunološki deficit

Najstrijmiji dio silazne krivulje gubitka kvalitete života registriran je kod pada vrijednosti Hb od 110 na 100 g/L te većina ispitivača smatra da je kod ovih vrijednosti Hb potrebno hitno liječenje anemije.

ASCO/ASH SMJERNICE LIJEČENJA ANEMIJE ZLOĆUDNE BOLESTI

Posljednje smjernice koje su objavile ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) i ASH (*American Society of Hematology*) preporučuju sljedeće²⁷:

1. Preporučuje se uvesti eritropoetin (Epo) kod bolesnika s anemijom uzrokovanom kemoterapijom kada se koncentracija Hb približi ili padne ispod 100 g/L. Time se postiže porast Hb, a ujedno i smanjuju potrebe za transfuzijom. Transfuzija eritrocita može se primijeniti ovisno o težini anemije ili kliničkim okolnostima.
2. Za bolesnike s padom Hb (do 100 g/L) odluka o tome treba li početi odmah s Epo ili čekati dok Hb ne padne ispod 100 g/L procjenjuje se prema kliničkim okolnostima.
3. Preporučena početna doza Epo je 150 U/kg tri puta tjedno minimalno kroz četiri tjedna.
4. Ako nema odgovora potrebno je povišiti dozu na 300 U/kg tri puta tjedno sljedećih 4 do 8 tjedana.

5. Alternativa je davanje 40.000 jedinica jednom tjedno.
6. Ako nakon 6 do 8 tjedana nema odgovora niti nakon povišenja doze, potrebno je prekinuti terapiju s Epo i istražiti moguću tumorsku progresiju, deficit željeza ili ostale uzroke nastanka anemije.
7. Ako se razina Hb povisi do ili preko koncentracije od 120 g/L, titrirati Epo u dozi održavanja ili ponovo uvesti punu terapiju ako Hb padne na 100 g/L. Također se preporučuje i smanjivanje doze Epo kada porast Hb premašuje vrijednost od 10 g/L kroz dva tjedna ili ako se Hb povisi na 110 g/L.
8. Ako je prisutan deficit željeza potrebno ga je nadoknaditi.
9. Preporučuje se da liječnici koji prate bolesnike s mijelomom, NHL ili CLL započnu kemoterapiju i/ili terapiju kortikosteroidima i razmotre kakav je hematološki odgovor (korekcija anemije) postignut samo redukcijom tumora prije nego razmotre terapiju s Epo. Ako nakon primijenjene kemoterapije ne dođe do porasta Hb, Epo treba koristiti u skladu s prethodno navedenim kriterijima. Prilikom istovremene primjene kemoterapeutika i Epo treba voditi računa i o mogućem nastanku tromboembolijskih komplikacija.
10. Predviđena terapijska mogućnost u svakom trenutku liječenja je i transfuzija krvi.

ZAKLJUČAK

Anemija svojom velikom prevalencijom u maligno oboljelih vrlo nepovoljno utječe na kvalitetu života maligno oboljelih. Današnja istraživanja pokazuju da maligne stanice utječu na produkciju eritropoetina čija razina se bitno mijenja kod maligno oboljelih tako da se i terapija anemije kod ovih bolesnika u prvome redu zasniva na primjeni eritropoetina. Premda se eritropoetin u liječenju anemije maligne bolesti već dugo godina primjenjuje u većini zemalja i predviđen je na prvom mjestu liječenja anemije maligne bolesti prema smjernicama ASCO i ASH, kod nas njegova primjena u malignih bolesnika nije zaživjela i nije navedena u smjernicama HZZO-a kao indikacija za njegovu primjenu.

LITERATURA

1. Ludwig H, Birgegard G, Olmi P, Nortier JW. European Cancer Anaemia Survey (ECAS): prospective evaluation of anemia in over 15.000 cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13(suppl 5):169.
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.
3. Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Bastit P for the Anemia Study Group. Predicting cancer-associated anemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer* 2001;37:1617-23.
4. Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28 (Suppl 8):54-9.
5. Saba HI. Anemia in cancer patients: Introduction and Overview. *Cancer Control Journal*. Journal of the Moffitt Cancer Center [Internet]. Available at <http://moffitt.usf.edu/moffittapps/ccj/v5ns/article1.html>. Accessed February 3rd 2010.
6. Ward DG, Roberts K, Brookes MJ, Joy H et al. Increased hepcidin expression in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1339-45.
7. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options. *Semin Oncol* 2002;29(Suppl 8):45-54.
8. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM, Sawka C, Gwadry-Sridhar F, Moquin JP et al. An epidemiological review of anemia in cancer chemotherapy in Canada. *Eur J Cancer* 1995; 31A (Suppl 5):S5.
9. Nowrousian MR. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in clinical oncology: scientific and clinical aspects of anemia in cancer. Ed: Nowrousian MR. Wein: Springer-Verlag, 2002:39-62.
10. Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:399-409.
11. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 2 Suppl 8):7-14.
12. Holzner B, Kemmler G, Greil P, Kopp M, Zeimet A, Raderer M et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:965-73.
13. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003;8: 201-16.
14. Demetri GD. Anemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 1):31-7.
15. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ. Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise. *Br J Cancer* 1999;79:538-44.
16. Dubray B, Mosseri V, Brunin F. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer. A prospective study. *Radiology*. 1996;201:553-8.

17. Langenhoff BS, Krabbe PF, Wobbes T, Ruers TJ. Quality of life as an outcome measure in surgical oncology. *Br J Surg* 2001;88:643-52.
18. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003;14:511-9.
19. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218-34.
20. Obermair A, Cheuk R, Horwood K, Janda M, Bachtiany B, Schwanzelberger B et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. *Cancer* 2001;92:903-8.
21. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21.
22. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95:888-95.
23. Gutstein HB. The biological basis of fatigue. *Cancer* 2001;92:1678-83.
24. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000;5:353-60.
25. Dancey J, Zee B, Osoba D, Whitehead M, Lu F, Kaizer L et al. Quality of life scores: an independent prognostic variable in a general population of cancer patients receiving chemotherapy. *Qual Life Res* 1997;6:151-8.
26. Sabbatini P, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, Demetri GD, Djulbegovic B et al. NCCN clinical practice guidelines for cancer and treatment-related anemia. version 1, 2003. Available at http://www.nccn.org/physician_gls/index.html.
27. 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. Procrit Study Group. *J. Clin Oncol* 1998;16:3412-3425.
28. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL et al. Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients With Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. Available at <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/26/1/132>. Accessed January 1, 2008.