

Anemia u chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych występuje u ok. 50 proc. pacjentów, z czego anemia zagrażająca życiu (poziom Hb <6 g/dl) występuje u 8 proc. chorych. Przedstawiono mechanizmy powstawania anemii u chorych onkologicznych, coraz częściej dyskusowane wczesne i późne powikłania związane z transfuzją krwi w tej grupie pacjentów. Ponieważ wykazano istotny wpływ na poprawę jakości życia, a przesłanki teoretyczne wskazują na możliwość poprawy wyników leczenia przy wyrównaniu anemii, istotnym postępowaniem w jej leczeniu jest wprowadzenie do praktyki klinicznej erytropoetyny. Umożliwia ona wyrównanie anemii u większości pacjentów, a koszt jej użycia równoważny jest z kosztami uzyskiwania i przetaczania krwi oraz kosztami leczenia powikłań po transfuzjach.

Słowa kluczowe: anemia, erytropoetyna, nowotwory złośliwe, koszty leczenia, powikłania po transfuzjach.

Cancer associated anaemia is reported in 50% of cancer patients and life threatening anaemia (Hb <6 g/dl) is observed in 8% of such patients. Etiopathogenesis of cancer associated anaemia was presented as well as early and late toxicity of blood transfusion. Erythropoietin treatment seems to be justified due to evident data suggesting quality of life and clinical response improvement related to anaemia cancer associated therapy. The most of patients respond to erythropoietin treatment and its cost are comparable with blood transfusions and post-transfusion toxicity treatment cost.

Key words: anaemia, erythropoietin, malignant neoplasms, treatment cost, post-transfusion toxicity.

Leczenie anemii u chorych na nowotwory złośliwe

Treatment of cancer associated anaemia

Marek Pawlicki, Janusz Rolski

Klinika Chemioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

Ostatnie doniesienia o późnych skutkach transfuzji krwi, szczególnie immunologicznych, wysoka częstość bezpośrednich ciężkich powikłań (w USA w 2000 r. 25 tys. chorych), czy wreszcie wzrastająca liczba infekcji przenoszonych w czasie transfuzji powoduje, że coraz częściej krytycznie ocenia się stosowanie transfuzji w sytuacji, w której nie ma bezpośredniego zagrożenia życia (wypadki, nieprzygotowane operacje). W wielu krajach badania dotyczące wyselekcjonowania odpowiednich dawców krwi są niewystarczające. Badania na nosicielstwo wirusów (HCV, HBV, HIV, HTLV) i zakażeń bakteryjnych krwi czy wykluczenie wczesnych zespołów zaburzeń immunologicznych typu gospodarz-dawca nie wykluczają takiego ryzyka. Stwarza to dodatkowe ryzyko stosowania transfuzji krwi i jej preparatów oraz ogranicza tradycyjne leczenie anemii, mimo coraz lepiej udowodnionego jej wpływu na przebieg leczenia chemioterapią i napromienianiem. Liczba transfuzji, również wobec rosnących żądań roszczeniowych pacjentów w razie powikłań po transfuzji, jest w Europie ograniczana. W zakresie onkologii pojawił się szereg doniesień, udowadniających zależność efektu terapeutycznego od obecności i stopnia nasilenia anemii, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia oraz zależności nasilenia objawów niepożądanych po leczeniu, od istniejących zaburzeń w układzie czerwono-krwinkowym. Ilość podawanej krwi i jej preparatów w klinice onkologicznej zależy od wielu czynników, głównie od stopnia anemii oraz możliwości wykonania zabiegu w dziedzinach operacyjnych. Ocena wskazań do transfuzji typu *standard* praktycznie nie istnieje. W Polsce trudności z oceną jakości przetaczanej krwi związane są nie tylko z możliwościami poszczególnych stacji krwiodawstwa, ale również z wysokimi kosztami badań. Możliwość uniknięcia transfuzji allogenicznej krwi u chorych operowanych rozwiązywana jest coraz częściej poprzez stosowanie autotransfuzji. Również one są jednak związane z możliwością pewnych powikłań. Taktyka autotransfuzji w leczeniu cytostatykami i radioterapią jest jednak niemożliwa, a leczenie praktycznie ogranicza

się do transfuzji i ewentualnie podawania preparatów żelaza. W przypadkach ewidentnych źródeł utraty krwi prowadzi się interwencję przyczynową.

Częstość występowania anemii zależy od zaawansowania choroby nowotworowej, wieku chorego, lokalizacji nowotworu (np. przerzuty do szpiku, zajęcie przewodu pokarmowego), rodzaju nowotworu (np. rak płuca, szpiczak), a także współistniejących znacznych niedoborów wagowych. W IOK anemię <12 g/dl stwierdzono u 50 proc. chorych, <8 g/dl u 20 proc. chorych, a <6 g/dl u 8 proc. chorych. Przyjęta ogólnie zasada leczenia anemii przed i w trakcie leczenia cytostatykami lub napromienianiem prowadzona jest w dwóch kombinacjach: sama erytropoetyna – w przypadku anemii nie zagrażającej życiu, i rozpoczęcie leczenia od transfuzji a kontynuowanie leczenia farmakologicznego po ustąpieniu ostrych objawów. Wprowadzenie erytropoetyny do kliniki onkologicznej prawdopodobnie zwiększy skuteczność leczenia również poprzez ograniczenia nieplanowanych przerw w leczeniu. Ważnym aspektem jest również poprawa jakości życia chorych. Udowodniono, że u chorych z anemią objawy, takie jak osłabienie, duszność, apatia, depresja, bezsenność, mogą być często powodem przerwania leczenia.

Warunkiem ograniczającym wprowadzenie erytropoetyny do kliniki, nawet u części chorych, zwłaszcza młodych z dużą szansą na długotrwałe przeżycie, jest koszt leczenia. Jeżeli, jak wynika z badań przeprowadzonych w USA, podsumuje się koszty uzyskania bezpiecznej krwi i jej preparatów, koszty leczenia, powikłań wczesnych i późnych, a także tzw. koszty operacyjne: dowóz preparatu, przechowywanie, podawanie, obsługa lekarska i pielęgniarska, koszty stosowania erytropoetyny, są akceptowalne. Natomiast ryzyko roszczeniowych żądań pacjentów znacznie przekracza koszty leczenia erytropoetyną.

Mechanizm powstawania anemii nie jest do końca poznany. Przyczyną niedokrwisto-

ści w chorobie nowotworowej jest: niski poziom żelaza i witamin, krwawienie z guza, utrata krwi podczas zabiegów operacyjnych, supresyjne działanie na układ krwiotwórczy cytostatyków oraz napromieniania, a także występowanie tzw. niedokrwistości w trakcie choroby przewlekłej (ACD – *Anemia of Chronic Disease*) cechującej się niskim poziomem żelaza oraz erytropoetyny.

Niedokrwistość powoduje obniżenie jakości życia pacjentów, może doprowadzać do niedotlenienia i uszkodzenia ważnych narządów oraz, co wykazano w ostatnich latach, ma również niekorzystny wpływ na przebieg choroby nowotworowej oraz skuteczności terapii.

Niedotlenienie pobudza aktywność czynników odpowiedzialnych za angiogenezę, co może doprowadzać do szybszego wzrostu nowotworu oraz większych możliwości przerzutowania.

Niedotlenienie ponadto obniża stabilizację genomu komórki nowotworowej, co może doprowadzić do ewolucji w kierunku większej złośliwości nowotworu.

Badania eksperymentalne wskazują, że cytotoksyczny efekt radioterapii lub chemioterapii może polegać na reakcji chemicznej pomiędzy cząsteczkami tlenu oraz wolnymi rodnikami, które powstają w wyniku leczenia. Hipoksemia zmniejsza więc możliwość zabijania komórek nowotworowych.

W warunkach niedotlenienia mechanizmy apoptozy komórki nowotworowej mogą ulec zahamowaniu, co zmniejsza skuteczność leków cytostatycznych, których jednym z działań jest indukowanie apoptozy.

Leczenie niedokrwistości to głównie przetaczanie elementów morfotycznych krwi (masa erytrocytarna), które jest wskazane, gdy poziom hemoglobiny spada do poziomu poniżej 8 g/dl, co manifestuje się klinicznie znacznym osłabieniem i wystąpieniem duszności. Zwykle nie stosuje się transfuzji w przypadku niedokrwistości mniejszego stopnia (8–12 g/dl). Ten stopień niedokrwistości, mimo że nie stanowi zagrożenia dla życia, wywiera również niekorzystny wpływ na funkcjonowanie organizmu oraz przebieg choroby nowotworowej. Wyrównywanie transfuzją tego typu niedoboru jest z jednej strony technicznie i ekonomicznie trudne, a ponadto nie stwierdzono korzystnego wpływu tego postępowania na przeżycie pacjentów nowotworowych.

Transfuzje mogą mieć niekorzystny wpływ na organizm poprzez:

- ▶ wpływ immunomodulujący,
- ▶ supresję erytropoezy,
- ▶ przetoczenie krwi zakażonej,
- ▶ możliwość pomyłki (przetoczenie krwi niezgodnej grupowo),
- ▶ reakcje alergiczne.

Wpływ immunomodulujący jest spowodowany poprzez:

- ▶ zwiększoną produkcję prostaglandyny E2,
- ▶ obniżone uwalnianie interleukiny-2,
- ▶ obniżoną produkcję TNF, interferonu gamma, GM-CSF,
- ▶ obniżony stosunek T4/T8,
- ▶ obniżoną aktywność komórek NK,
- ▶ obniżoną reakcję nadwrażliwości typu późnego,
- ▶ obniżoną funkcję prezentacji antygenów przez makrofagi oraz wpływ na niespecyficzne komórki supresorowe oraz produkcję przeciwciał.

Klinicznie efekt immunomodulacyjny wyraża się poprzez:

- ▶ zwiększony współczynnik infekcji pooperacyjnych po zabiegach onkologicznych,
- ▶ zwiększone ryzyko wznowy oraz rozszerzenia raka,
- ▶ uaktywnienie latentnych wirusów,
- ▶ pogorszenie rokowania.

Metaanaliza badań retrospektywnych wykazała, że u pacjentów operowanych z powodu raków kolorektalnych, którym przetaczano krew, wzrasta ryzyko nawrotu nowotworu, większe jest ryzyko zgonu związane z nowotworem oraz zgonów z innych przyczyn, np. infekcji spowodowanych transfuzjami. Istnieją podobne obserwacje dotyczące chorych na raka sutka oraz raka głowy i szyi.

Ryzyko przetoczenia krwi zakażonej (mimo przeprowadzania testów) istnieje nadal.

Możliwości przeniesienia drobnoustrojów są następujące:

- 1) bakterie – *Yersinia enterocolitica*,
- 2) wirusy:
 - HHV 8 (*human herpes virus*) – powoduje mięsaka Kaposiego,
 - HTLV (*human T lymphotropic virus*) – powoduje białaczkę z limfocytów T,
 - HIV (*human immunodeficiency virus*), wirus *hepatitis* B i C,
- 3) priony.

W USA szacuje się, iż rocznie krew oddaje 1 tys. osób zakażonych HIV oraz 46 tys. zakażonych wirusem *hepatitis*.

Ocenia się, że u pacjentów onkologicznych, u których przetacza się allogeniczną krew, liczba infekcji może sięgać nawet 35 proc. (badania przeprowadzono u chorych na raka żołądka i raki kolorektalne). W celu wykluczenia infekcji krwi trzeba wykonać wiele testów wykrywających HIV, kiłę, wirusowe zapalenie typu B i C (w sumie 4 testy na *hepatitis*), infekcje wirusami HTLV-1, HIV-2. Powoduje to duże koszty.

Błędy ludzkie związane są głównie z przechowywaniem oraz transportem krwi, jak również z błędami oznaczeń serologicznych. W latach 1990–1994 w USA zanotowano 29 tys. błędów tego typu.

Alternatywą dla transfuzji krwi jest podawanie erytropoetyny – czynnika wzrostu

dla erytrocytów. Aktualnie dostępna erytropoetyna jest ludzką rekombinowaną erytropoetyną, produkowaną przez komórki zwierzęce, a ostatnio również przez ludzkie komórki hodowane *in vitro*. Przy typowym dawkowaniu 150 j/kg wagi ciała, podskórnie 3 razy w tyg., wzrost poziomu hemoglobiny o 2 g/dl jest obserwowany u ponad 70 proc. leczonych w 4. tyg. podawania leku. Tolerancja leczenia jest bardzo dobra. Powikłania występują wyjątkowo rzadko (nadciśnienie, powikłania zakrzepowe, nadwrażliwość).

PODSUMOWANIE

▶ Anemia w Polsce wyrażona poziomem hemoglobiny dotyczy do 50 proc. chorych rozpoczynających leczenie w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii Oddział w Krakowie. Podobną ocenę uzyskano w innych zakładach onkologicznych. Aż u 20 proc. chorych anemia wymaga interwencji klinicznej, najczęściej transfuzji krwi (Hb <8 g/l), a u 8 proc. anemia stanowi bezpośrednie zagrożenie życia chorych (Hb <6 g/l).

▶ W ostatnim okresie uzyskano przekonujące dowody, że nieleczona współistniejąca anemia w stopniu III i IV (Hb <8 g/l) pogarsza wyniki leczenia, wyrażone zarówno odsetkiem remisji, jak i czasem przeżycia.

▶ Obserwacje te dotyczą przede wszystkim guzów litych (raki, mięsaki) leczonych zarówno chemo-, jak i radioterapią. Dotychczas brak jest wiarygodnych danych, zwłaszcza polskich, na temat wpływu na wyniki leczenia u chorych na białaczkę z wyjątkiem chorych leczonych wysokimi dawkami z przeszczepem szpiku.

▶ U wszystkich chorych na nowotwory złośliwe anemia pogarsza jakość życia i manifestuje się głównie tzw. zespołem nadmiernego zmęczenia: osłabieniem, apatią, zespołami depresyjnymi, nadwrażliwością na ból, decyzją o przerwaniu leczenia. W bardziej zaawansowanych stopniach choroby obserwuje się zwiększoną podatność na infekcje, dolegliwości typu choroby niedokrwiennej serca, zawroty głowy, zespoły tzw. pseudoniedowidzenia.

▶ Podstawową metodą leczenia anemii są transfuzje krwi. W USA z powodu powikłań po transfuzji krwi umiera rocznie 25 tys. ludzi. Zakażenia (HIV, żółtaczkę typu B i C, zakażenia bakteryjne, zespoły zaburzeń immunologicznych typu gospodarz-dawca) pojawiają się bezpośrednio po transfuzji, ale ujawniają się również po dłuższym czasie. Koszty odszkodowań leczenia tych powikłań oceniane są na 2–5,5 mld dolarów rocznie. W Polsce, z uwagi na niedostateczne badanie krwi przed przetoczeniem, zagrożenie to prawdopodobnie jest większe. Mimo że procent bezpośrednich powikłań ocenianych w innych krajach nie przekracza 25, w Polsce nie jest dokładnie znany albo oceniany niewłaściwie.

▶ Wydaje się, że należy coraz częściej rozważać szersze zastosowanie erytropoety-

ny w miejsce transfuzji krwi. Jest ona środkiem szybko działającym z możliwością elastycznego kontrolowania dawki w zależności od monitorowanych na bieżąco wyników leczenia. Stosowanie erytropoetyny, zwłaszcza u ludzi młodych, z przewidywaną szansą na wieloletnie przeżycie, nie tylko zwiększa szansę poprawy wyników leczenia i zapobiega wczesnym powikłaniom potransfuzyjnym, ale również zapobiega powikłaniom późnym, co z racji ewentualnych procesów o odszkodowanie ma aspekt nie tylko moralny, ale i ekonomiczny.

Mimo stosunkowo wysokiego kosztu leku, wyliczana tzw. korzyść ekonomiczno-kliniczna (*cost effectiveness*) przemawia wyraźnie na korzyść leczenia farmakologicznego anemii.

- ▶ Udowodniono, że dzięki zastosowaniu erytropoetyny skraca się czas hospitalizacji. Tradycyjne metody terapeutyczne z hospitalizacją i transfuzjami mogą być droższe od metod leczenia farmakologicznego.
- ▶ Możliwość stosowania erytropoetyny w ramach programów onkologicznych powinna być skierowana wyłącznie do ośrodków referencyjnych.
- ▶ Z dotychczas przeprowadzonych badań wpływu anemii na apoptozę i angiogenezę oraz obserwacji klinicznych w klinice onkologii, można spodziewać się poprawy wyników leczenia przy wyrównaniu istniejących anemii u chorych leczonych chemio- i radioterapią. Ostateczne potwierdzenie tej zależności ocenią aktualnie prowadzone badania.

10. Curt GA, Breitbart W, Cella DF, et al. *Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients.* Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 573.
11. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyan 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.* Journal of Clinical Oncology 1997; 15/3: 1218-34.
12. 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 prospective community oncology study.* Journal of Clinical Oncology 1998; 16/10: 3412-25.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Janusz Rolski**

Klinika Chemioterapii
Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. (012) 423 10 34

PIŚMIENNICTWO

1. H. Fritz E. *Anaemia in cancer patients.* Seminars in Oncology 1998; 25/3 (suppl. 7): 2-6.
2. Ludwig H. *Epoetin in cancer related anaemia.* Nephrology Dialysis Transplantation 1999; 14 (suppl. 2): 85-92.
3. Barret-Lee PJ, Bailey NP, O'Brein MER, Wager E. *Large – scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy.* British Journal of Cancer 2000; 82/1: 93-7.
4. Jilani SM, Glaspy JA. *Impact of epoetin alfa in chemotherapy-associated anaemia.* Seminars in Oncology 1998; 25/5: 571-6.
5. Thatcher N. *Management of chemotherapy-induced anaemia in solid tumors.* Seminars in Oncology 1998; 25/3 (suppl. 7): 23-6.
6. Graber TG, Osmanian C, Jacks T, et al. *Hypoxia – mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors.* Nature 1996; 379: 88-91.
7. Lee WR, Berkey B, Mercial V, et al. *Anaemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 1069-75.
8. Ohlhauser C, Bulzbebruck H, Ebert, Drings P, Wannemacher M. *Prognostic factors for survival in inoperable non-small-cell lung cancer: a multivariate regression analysis of 456 patients with radiation therapy.* Onkologie 1997; 20: 126-31.
9. Cella D. *Factors influencing quality of life in cancer patients: anaemia and fatigue.* Semin Oncol 1998; 25 (suppl. 7): 43-6.