



Suportivna transfuzijska terapija kod pacijenata sa karcinomom dojke

Supportive transfusion therapy in patients with breast cancer

Ana Antić¹, Zvonko Zlatanović², Nebojša Vacić³

¹Zavod za transfuziju krvi Niš, Srbija

²Toplička akademija strukovnih studija Prokuplje, Srbija

³Klinika za hematologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

Apstrakt

Anemija je najčešći poremećaj kod pacijenata sa karcinomom dojke, a njena učestalost i težina zavise od stadijuma i dužine trajanja bolesti, primenjenih terapijskih procedura, učestalosti infekcija, kao i eventualne hirurške intervencije. Anemija kod karcinoma dojke povećava šansu progresije bolesti 3 puta, smanjuje relaps-free interval i ukupno preživljavanje pacijenta, dok pacijenti koji imaju anemiju tokom primene adjuvantne hemioterapije imaju veći rizik lokalnog relapsa i smanjeno preživljavanje. U ovom radu retrospektivno je procenjena primena transfuzija eritrocita kod pacijenata sa karcinomom dojke koji su lečeni na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Niš u toku 2022. godine. U toku posmatranog perioda 57 pacijenata sa karcinomom dojke je primilo transfuziju 197 jedinica eritrocita, što je 3,45 transfundovanih jedinica po pacijentu (opseg: 1–5 jedinica). Svi transfundovani pacijenti su lečeni hemioterapijom, dok je 19 pacijenata zračeno. Prema koncentraciji hemoglobina (Hb) 80,4% bolesnika su transfundovani pri Hb < 80g/l, a čak 22,5% su imali tešku anemiju (Hb < 50g/l). Nije bilo prijavljenih transfuzijskih reakcija. U svrhu efikasnijeg transfuzijskog lečenja bolesnika sa karcinomom dojke, neophodno je stalno praćenje najnovijih saznanja i stavova o kliničkoj primeni komponentata krvi, kao i interdisciplinarna saradnja kliničkih lekara i transfuziologa.

Ključne reči: karcinom dojke, anemija, transfuzija

Abstract

Anemia is the most common disorder in patients with breast cancer, and its frequency and severity depend on the stage and duration of the disease, applied therapeutic procedures, frequency of infections, as well as possible surgical intervention. Anemia in breast cancer increases the chance of disease progression 3 times, and reduces the relapse-free interval and the overall survival of the patient, while patients who have anemia during the application of adjuvant chemotherapy have a higher risk of local relapse and reduced survival. This paper retrospectively evaluated the use of red blood cell transfusions in patients with breast cancer who were treated at the Oncology Clinic of the University Clinical Center (UCC) Niš in 2022. During the observed period, 57 patients with breast cancer received a transfusion of 197 units of red blood cells, which is 3,45 transfused units per patient (range: 1-5 units). All transfused patients were treated with chemotherapy, while 19 patients were irradiated. According to hemoglobin (Hb) concentration, 80,4% of patients were transfused at Hb < 80g/l, and even 22,5% had severe anemia (Hb < 50g/l). No transfusion reactions were reported. For the purpose of more effective transfusion treatment of patients with breast cancer, it is necessary to monitor the latest knowledge and attitudes about the clinical application of blood components, as well as the interdisciplinary cooperation of clinical doctors and transfusionologists.

Key words: breast cancer, anemia, transfusion



Uvod

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor kod žena u Evropi, Severnoj Americi i Aziji, čija incidenca i mortalitet sa starošću rastu. Sto puta češće se javlja kod žena nego kod muškaraca, dok svaka osma žena nosi rizik obolevanja u toku svog života. Najveći rizik obolevanja je u razvijenim zemljama Severne Amerike i Evrope, dok je najniži rizik u Aziji i Africi. Srbija spada u zemlje sa visokim rizikom obolevanja od karcinoma dojke i stopom incidence od 51,7 na 100.000 stanovnika, godišnje se registruje oko 1.400 novoobolelih (1–3).

Veliki broj pacijenata sa karcinomom dojke ima anemiju (22,7 – 63%), a njen uzrok je raznovrstan: smanjeno unošenje hrane, deficit gvožđa, vitamina B i folne kiseline, deficit eritropoetina, primena hemio i/ili radioterapije i infiltracija kostne srži tumorskim tkivom (mijeloftizna anemija). Vrsta anemije zavisi od nutritivnog statusa pacijenta, stadijuma i raširenosti tumora (posebno zahvaćenost kostne srži), intenziteta krvarenja i intenziteta mijelosupresivne terapije. Anemija može biti prisutna kod pacijenata sa karcinomom dojke i pre početka primene terapije i posledica je gubitka krvi zbog hiruške intervencije, deficita gvožđa (10%), infiltracije kostne srži metastazama tumora, starosti pacijenta (preko 50 godina) ili zbog samog malignog oboljenja (nadmernje kancerskih ćelija sa hematopoeznom u korišćenju hranljivih činilaca hematopoeze) (4–6). Ipak, anemija se kod pacijenata sa karcinomom dojke najčešće javlja kao posledica primene terapije (hemio / radioterapija), i to u 6 – 98% pacijenata sa stadijumom I i II, i do 80% sa stadijumom III i IV bolesti. Peta je po redu učestalosti neželjenih efekata hemioterapije (posle groznice, neutropenije sa trombocitopenijom, elektrolitnog disbalansa i muke, gađenja i povraćanja). 9% hospitalizacija pacijenata starijih od 65 godina nakon primene hemioterapije su kliničkih manifestacija anemije. Ponavljani ciklusi hemioterapije kumulativno oštećuju eritropoezu dovodeći do anemije, pada koncentracije hemoglobina, što se klinički ispoljava iscrpljenošću, malaksalošću i smanjenjem ukupnog kvaliteta života (7).

Najčešće primenjivani protokoli adjuvantne hemioterapije koji dovode do pojave anemije su FAC-5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide i CMF-cyclophosphamide, metotrexate, 5-fluorouracil. Oni uzrokuju pad koncentracije hemoglobina ispod 120 g/l u 43 – 47% slučajeva, ali su teži oblici anemije kod primene FAC (Hb < 75 g/l kod 11%). Taxani indukuju anemiju u 67 – 97% pacijenata. Terapija sa paclitaxelom ili docetaxelom, ili njihova kombinacija izazivaju anemiju u 11 – 84% slučajeva. TAC (doce-taxel, adraimicin, cyclophosphamide) terapija koja se primenjuje za pacijente sa nodus pozitivnim primarnim karcinomom dojke izaziva anemiju u 95% slučajeva. S druge strane, kod agenasa novije generacije koji se primenjuju u terapiji metastatske bolesti (trastuzumab, capecitabine) anemija se javlja mnogo

ređe (4, 8, 9). Anemija takođe prati i primenu radioterapije zbog oštećenja kostne srži X-zracima.

Anemija kod karcinoma dojke povećava šansu progresije bolesti 3 puta (relaps se javlja kod 7% pacijenata bez anemije i kod 20% sa anemijom). Nivo hemoglobina je, takođe, i prognostički faktor za relaps-free interval i ukupno preživljavanje pacijenata. Pacijenti koji imaju anemiju tokom primene adjuvantne hemioterapije, imaju veći rizik lokalnog relapsa i smanjeno preživljavanje (5, 7).

Anemija najčešće pokazuje uznapredovali karcinom bolesti sa svojim negativnim uticajem na opšte stanje pacijenta. Razvoj anemije često odlaže administraciju terapije, jer najveći broj terapijskih agenasa, uključujući radioterapiju, doxorubicin i 5-fluorouracil zahtevaju adekvatnu oksigenaciju tkiva da bi bili efikasni. Anemija, takođe, igra značajnu ulogu u interakciji između hipoksije tumora i stimulacije angiogeneze. Hipoksija izaziva ekspresiju različitih citokina (IL-8, TNF) koji dovode do proliferacije, migracije i diferencijacije endotelnih ćelija odgovornih za razvoj neovaskulature tumora, pa kako tumor raste po veličini, tako rastu i hipoksična polja i angiogeni signali odgovorni za rast i razvoj metastaza (5, 7, 10, 11). G-CSF (faktor stimulacije rasta granulocita) koji se primenjuje kod pacijenata sa karcinomom dojke, u smislu redukcije neutropenije koja je udružena sa hemioterapijom, može pogoršati anemiju kod karcinoma dojke.

U terapiji anemije primenjuju se transfuzije koncentrata eritrocita i eritropoetin (darbopoetin alfa).

Ciljovog rada je utvrditi incidencu razvoja anemije kod pacijenata sa karcinomom dojke, prosečnu potrošnju koncentrata eritrocita kod tih pacijenata, kao i poštovanje savremenih principa transfuziološke prakse i nacionalnih vodiča za transfuziju eritrocita u terapiji anemije.

Materijal i metode

Retrospektivnom analizom je procenjena primena transfuzija eritrocita kod pacijenata sa karcinomom dojke koji su lečeni na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) u Nišu u periodu 01. 01–31. 12. 2022. godine. Podaci su prikupljeni na osnovu podataka u trebovanjima za krv i krvne produkte, Protokola pretransfuzijskih ispitivanja i podataka u informacionom sistemu (eProgesa, MAK-system, Francuska) u Zavodu za transfuziju krvi u Nišu. Prikupljeni podaci su statistički obrađeni i prikazani tabelarno i grafički.

Rezultati

U 2022. godini ukupno 186 onkoloških pacijenata je primilo transfuziju 628 jedinica eritrocita. Od ukupnog broja pacijenata bilo je 57 sa karcinomom dojke i njima je transfundovano ukupno 197 jedinica eritrocita, što

predstavlja 31,37% od ukupnog broja transfundovanih jedinica eritrocita na Klinici za onkologiju UKC Niš. Prosečna potrošnja eritrocita je 3,45 transfundovanih jedinica po pacijentu sa karcinomom dojke, sa opsegom od 1–5 jedinica. Prosečna starost pacijenata je bila $42,53 \pm 12,40$ godina. Svi transfundovani pacijenti su lečeni hemioterapijom, dok je 19 pacijenata zračeno (19/57, ili 33,33%). Vrsta transfundovanih jedinica eritrocita prikazana je u tabeli 1.

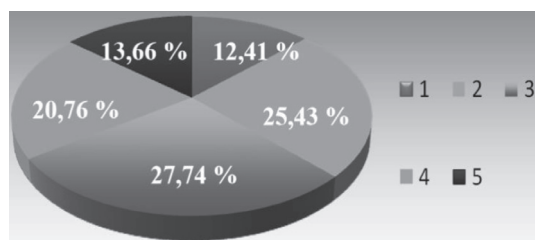
Distribucija pacijenata prema broju transfundovanih jedinica eritrocita prikazana je na grafikonu 1.

Kod svih pacijenata proverena je koncentracija hemoglobina (Hb (g/l)) koja je bila indikacija za transfuziju eritrocita. Utvrđeno je da su 80,4% (46/57) bolesnika koji su transfundovani imali koncentraciju Hb manju od 80 g/l, a čak 22,5% (13/57) tešku anemiju (Hb < 50g/l). Koncentracija hemoglobina kao indikacija za transfuziju eritrocita prikazana je na grafikonu 2.

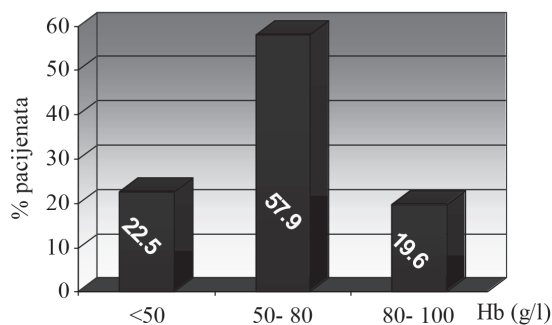
Prema stepenu anemije transfundovani pacijenti su razvrstani u 4 grupe (tabela 2), pri čemu je najveći broj pacijenata imao tešku anemiju (65–79 g/L) i životnu ugrožavajuću anemiju (Hb < 65 g/L).

Tabela 1. Vrsta transfundovanih preparata eritrocita

Komponenta eritrocita	Broj transfundovanih jedinica
Eritrociti resuspendovani u SAGM	29
Eritrociti resuspendovani u SAGM osiromašeni leukocitima i trombocitima	136
Isprani eritrociti	21
Filtrirani eritrociti	11
Ukupno	197



Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema broju transfundovanih jedinica eritrocita



Grafikon 2. Koncentracija hemoglobina (Hb) kao indikacija za transfuziju eritrocita kod pacijenata sa karcinomom dojke

Tabela 2. Distribucija pacijenata prema stepenu anemije

Stepen anemije	Broj pacijenata (%)
Blaga anemija (Hb = 100 - 119 g/l)	2 (3,52%)
Umerena anemija (Hb = 80 - 99 g/l)	9 (15,79%)
Teška anemija (Hb = 65 - 79 g/l)	27 (47,36%)
Životno ugrožavajuća anemija (Hb < 65g/l)	19 (33,33%)
Ukupno	57 (100,00%)

U toku pretransfuzijskih ispitivanja nije utvrđeno prisustvo antieritrocitnih antitela u serumu pacijenata (skrining antitela negativan), dok su 3 pacijenta imala pozitivan direktni Anti-Human Globulin test (AHG). Nije bilo prijavljenih transfuzijskih reakcija kod ovih pacijenata.

Diskusija

Pojava anemije kod pacijenata sa karcinomom dojke ne samo da utiče na promenu kvaliteta života, već je povezana direktno sa smanjenim efektom terapije, povećanim mortalitetom i povećanom potrebom za transfuzijom krvnih produkata. Upravo iz tog razloga, rano identifikovanje faktora koji mogu dovesti do razvoja anemije ili su prediktori anemije koja zahteva transfuziju krvnih produkata su od značajnog uticaja u poboljšanju nege i suportivnog lečenja pacijenata, a sve u cilju smanjenja rizika teških ili životno ugrožavajućih oblika anemije. Najvažniji činioci koje treba pratiti kod ovih pacijenata, a koji se smatraju prediktorima razvoja anemije zavisne od transfuzije su: bazična (početna) koncentracija hemoglobina, indeks telesne mase, visok haptoglobin, visok feritin i brzina glomerularne filtracije. U okviru Evropskog istraživanja o anemiji kod carcinoma, Barret-Lee i saradnici su identifikovali osnovne faktore koji su značajno korelirali sa razvojem anemije kod pacijenata sa malignitetom, a koji su bili planirani za transfuziju, među kojima su najvažnije početna vrednost Hb (< 12,9 g/dL kod žena i < 13,5 g/dL kod muškaraca), primena platine u sklopu hemioterapije i perzistentni / rekurentni tumori. Postoji aditivni rizik kod pacijenata kod kojih postoji više od jednog faktora. Procena pacijenata za ove faktore rizika, posebno početne vrednosti Hb, pre početka hemioterapije za karcinom dojke, identifikovala bi pacijente koji će, verovatno, postati anemični tokom lečenja, pa bi imali značajnu korist od rane terapije anemije (13).

Transfuzija koncentrata eritrocita je osnovna terapijska procedura u lečenju anemije, a podaci pokazuju da je 19% pacijenata sa karcinomom dojke zavisno od transfuzije krvnih produkata u nekom trenutku tokom lečenja, dok 44% pacijenata sa metastatskim kar-

cinomom dojke zahteva transfuziju eritrocita. Transfuzije su, međutim, udružene sa neželjenim reakcijama, od kojih se kod ovih pacijenata najčešće javljaju transfuzijom posredovana imunomodulacija, preopterećenje gvožđem i transmisija infektivnih činioca. Transfuzije su, takođe, udružene sa povećanjem stope recidiva maligne bolesti i smanjenjem ukupnog vremena preživljavanja.

Ovo ispitivanje je pokazalo da je u lečenju pacijenata sa karcinomom dojke ispoštovan princip komponentne transfuzijske terapije i primenjeni su različiti preparati deleukocitovanih eritrocita, ali je najmanji udeo filtriranih eritrocita koji predstavljaju najbezbedniju komponentu za transfuziju kod ovih pacijenata. Iz tog razloga neophodno je uspostaviti bolju komunikaciju sa kliničkim lekarima i usmeriti ih na trebovanje prethodno ili naknadno filtriranih koncentrata eritrocita za transfuziju, što će u mnogome smanjiti potencijalni rizik transfuzije i ubrzati hematološki oporavak.

Indikovanje transfuzija eritrocita je bilo adekvatno kod 80,4% pacijenata, s obzirom na to da su oni dobili transfuzije eritrocita kada je Hb < 80 g/L (restriktivni stav). Kod starijih bolesnika i bolesnika sa kardiorespiratornim bolestima opravdana je transfuzija eritrocita i pri višim vrednostima hemoglobina, tj. kod lakše anemije, što je u saglasnosti sa preporukama Nacionalnog vodiča (liberalni stav). Očekuje se da će kod pacijenta prosečne telesne mase od

70 kg transfuzija jedne jedinice eritrocita dovesti do porasta Hb za 10 g/L i hematokrita za 0,03.

Tokom transfuzije neophodno je stalno praćenje bolesnika i traganje za kliničkim, hematološkim i serološkim znacima transfuzijske reakcije. Neželjeni efekti transfuzijske terapije prate se u sklopu Hemovigilance sistema i obavezna je prijava svake rane ili kasne reakcije koja prati transfuziju (14, 15). U ovom ispitivanju nije prijavljena ni jedna transfuzijska reakcija, niti je dokazana aloimunizacija transfundovanih pacijenata (skrining iregularnih antitela svih pacijenata je bio negativan).

Zaključak

Anemija ima značajnu ulogu u redukciji kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom dojke, te zahteva ranu dijagnozu i adekvatno lečenje. Neophodno je pažljivo praćenje ovih pacijenata i primena mera prevencije komplikacija terapije transfuzijama krvi, što podrazumeva redukciju primene transfuzija, kao i primenu deleukocitovanih produkata. U svrhu efikasnijeg transfuzijskog lečenja bolesnika sa karcinomom dojke, neophodno je stalno praćenje najnovijih saznanja i stavova o kliničkoj primeni komponenata krvi, kao i interdisciplinarna saradnja kliničkih lekara i transfuziologa.

Literatura

1. American Cancer Society. Key statistics for Breast cancer. Available on: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>, Accessed on January 5, 2023.
2. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA A Cancer J Clin*, 72: 524-41.
3. Pekmezović T. Epidemiologija raka dojke. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke, 2012.
4. Muthanna FMS, Karuppannan M, Abdulrahman E, Uitrakul S, Rasool BAH, Mohammed AH. Prevalence and Associated Factors of Anemia among Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Prospective Study. *Adv Pharmacol Pharm Sci* 2022 ;2022:7611733.
5. Muthanna FMS, Hassan BAR, Karuppannan M, Mohammed AH. Evaluation of the impact of anaemia on quality of life among breast cancer patients undergoing chemotherapy in Malaysia. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research* 2021;12(2):310-12.
6. Neoh K, Stanworth S, Pasricha S-R, Bennett MI. Estimating prevalence of functional iron deficiency anaemia in advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* 2017;25(4):1209-14.
7. Wouters HJCM., van der Klauw MM, de Witte T, et al. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica* 2019;104(3):468-76.
8. Lyman G. H. Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology (Williston Park, NY)*, 2006;20(14 Suppl 9):16-25.
9. Leonard RC, Untch M, Von Koch F. Management of anaemia in patients with breast cancer: role of epoetin. *Annals of Oncology*, 2005; 16 (5): 817-24.
10. Pourali L, Taghizadeh A, Akhoundi M R, Varshoei F, Zarifian A, et al. Frequency of Chemotherapy Induced Anemia in Breast Cancer Patients. *Int J Cancer Manag* 2017;10(1):e4672.
11. Zhang Y, Chen Y, Chen D, et al. Impact of preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 844.
12. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
13. Barrett-Lee P, Bokemeyer C, Gascón P, Nortier JW, Schneider M, Schrijvers D, Van Belle S; ECAS Advisory Board and Participating Centers. Management of cancer-related anemia in patients with breast or gynecologic cancer: new insights based on results from the European Cancer Anemia Survey. *Oncologist* 2005;10(9):743-57.
14. Antić A, Stanojković Z. Primena eritrocita kod onkoloških bolesnika lečenih radio i hemioterapijom. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(1): 28-34.
15. Antić A, Filipović S, Pejić I, Vrbic S. Primena produkata od krvi kod onkoloških bolesnika lečenih radio i hemioterapijom. *AMM* 2008; 47(4): 13-8.