

肿瘤相关性贫血的诊治进展

Advances in diagnosis and treatment of cancer-related anemia

张翼鹭¹ 兰映霞¹ 王怡¹

[关键词] 肿瘤;贫血;治疗

Key words cancer; anemia; treatment

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.002

[中图分类号] R556 [文献标志码] A



专家介绍:张翼鹭,教授,主任医师,博士研究生导师,博士后合作导师,华南肿瘤学国家重点实验室课题组组长,中山大学肿瘤防治中心学术委员会委员。担任中国抗癌协会血液病转化研究专业委员会候任主任委员,中国临床肿瘤委员会(CSCO)抗淋巴瘤联盟常委,儿童和青少年学组常务副组长等学术任职。从事血液肿瘤、儿童肿瘤等临床及相关转化研究工作,在国内外杂志发表第一或通讯作者论文 170 余篇,其中 SCI 论文 70 余篇。承担国家自然科学基金面上项目 3 项、国家科技重大专项子课题 1 项,国际合作项目 2 项以及其他省部级课题 10 余项,第一完成人获得中国抗癌协会科技进步二等奖 1 项。

肿瘤相关性贫血(cancer-related anemia, CRA)主要是指肿瘤患者在肿瘤发展及治疗过程中发生的贫血,是恶性肿瘤的常见并发症之一,对患者生存、疾病进展、治疗效果及生存质量具有重要影响。CRA 与慢性炎症有关,代表了肿瘤疾病的特定症状,在晚期疾病患者中更为常见。因此,积极治疗 CRA 有利于改善患者预后。目前 CRA 最常见的治疗方法包括铁疗法、红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agent, ESA)和红细胞输注,此外,作为传统 CRA 治疗的补充方法,个体化治疗策略亦得到了广泛支持。

1 CRA 的发病机制概述

CRA 的发病机制是多因素的,可能是肿瘤侵袭(肿瘤继发性贫血)、肿瘤治疗(放疗或化疗)引起的贫血或由慢性肾病导致。肿瘤继发性贫血是恶性肿瘤侵入正常组织导致失血,骨髓浸润抑制红细胞生成或炎症导致功能性缺铁的直接结果。骨髓抑制性化疗或与放疗相结合通常会导致贫血的进展。慢性肾病是由肿瘤侵袭、化疗或年龄相关性功能下降造成的肾损伤结果,可发生在大多数老年肿瘤患者中^[1]。尽管患者可能有上述几种导致贫血的因素,但 CRA 的病因最终还是红细胞的异常产生、破坏或丢失。

2 CRA 的临床特点

来自欧洲肿瘤贫血调查(European Cancer Anaemia Survey, ECAS)的数据表明,39%的肿瘤患者 CRA 发生在抗肿瘤治疗前;在抗肿瘤治疗开始时,非贫血患者中,化疗后贫血的发生率为 63%,放化疗后为 40%,放疗后为 20%^[2]。CRA 患病率随着患者年龄的增长呈现增加趋势,并且可能因肿瘤类型而异。据报道,在肺肿瘤、妇科或泌尿生殖系统和胃肠道肿瘤中贫血患者的比例最高^[2-4]。此外,越来越多的证据表明,贫血是对抗肿瘤治疗效果和患者生存产生不利影响的独立预后因素之一^[5]。当生理代偿机制无法恢复体内平衡时,可能会出现各种与贫血相关的临床症状。一些常见的症状,包括心悸、心动过速、苍白等,以及肿瘤相关的疲劳,这些是肿瘤患者的核心临床特征之一。另一方面,其他系统的症状与红细胞转运氧气的能力降低直接相关,影响器官系统的代谢活动和功能特性。贫血对肺和心血管系统以及骨骼肌的影响可表现为体力和运动耐量降低,从而出现呼吸困难、疲倦和肌肉疲劳。此外,由于血液分流到重要器官而导致胃肠道灌注减少可能导致厌食、恶心和吸收不良,这可能会对患者的营养和能量状况产生负面影响^[6]。而这些由贫血引起的生理、内分泌和代谢改变则进一步影响肿瘤患者在疾病治疗过程中对治疗的耐受^[7]。

¹中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科,华南肿瘤学国家重点实验室,肿瘤医学协同创新中心(广州,510060)
通信作者:张翼鹭, E-mail: zhangyilü@sysucc.org.cn

3 CRA 的诊断标准

目前 CRA 常用的诊断分级标准包括美国国家肿瘤研究所(National Cancer Institute, NCI)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)贫血分级标准,中国根据临床实践和治疗方法进行了分级^[8](表 1)。

表 1 CRA 分级 g/L

分级	血红蛋白 (NCI 贫血 分级)	血红蛋白 (WHO 贫血 分级)	血红蛋白 (中国贫血 分级)
0 级(正常)	正常值	≥110	正常值
1 级(轻度)	100~<正常值	95~<110	90~<正常值
2 级(中度)	80~<100	80~95	60~<90
3 级(重度)	65~<80	65~<80	30~<60
4 级(极重度)	<65	<65	<30

注:正常值男性为>120 g/L,女性>110 g/L。

4 CRA 的治疗

CRA 治疗的短期目标是纠正血红蛋白(Hb)和红细胞的数量不足,以满足所有组织的氧合需求,从而可以通过改善认知功能、疲劳和运动耐量来提高生存质量^[9]。根据肿瘤分期和预后,目标可能从纠正 CRA 转变为通过防止贫血恶化和对红细胞输注的依赖来维持生存质量^[10]。

4.1 输血治疗

对于贫血的肿瘤患者,尤其是需要快速改善 Hb 水平的患者,输血是一种可选择的治疗方式。据统计,一个单位的浓缩红细胞可使一个中等大小的成年人(无出血)的 Hb 水平增加 10 g/L,输注的红细胞寿命为 100~110 d,尽管在最初的 24 h 内会损失 10%~15%,但红细胞的输注增加了对组织的氧气输送^[11]。美国国家综合肿瘤网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出,不应当根据特定的 Hb 阈值考虑红细胞输注,而应考虑在有症状性贫血的患者、高危患者(如接受大剂量化疗或放疗并伴有 Hb 降低的患者)、无症状但有并发症的患者(如心脏病、慢性阻塞性肺疾病、脑血管病等)中输注。尽管输血后 Hb 浓度迅速升高,但恶性肿瘤的持续存在或具有细胞毒性的化疗药物可引起患者的红细胞生成减慢, Hb 很快降至输血前水平,因此治疗过程中 Hb 的波动较大,维持时间较短^[8]。肿瘤患者的红细胞输注还与血栓形成风险增加、肿瘤复发和生存率降低有关^[12],其他已知风险包括病原体传播、输血反应、铁或容量超载和同种异体免疫等。此外,需要注意的是,每个单位的红细胞含有 200~250 mg 的铁,因此频繁输血的患者铁超载的风险增加;过量的铁沉积在身体的关键部位,如心脏和肝脏等,导致累

积毒性。在没有铁螯合的情况下继续输血治疗会导致致命的肝或心脏功能障碍,因此,需要长期输血治疗的恶性血液病患者应口服铁螯合剂。

4.2 ESA 治疗

对于 ESA 的使用,美国临床肿瘤学会/美国血液学会(American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology, ASCO/ASH)的指南^[13]根据目前的多项研究建议,可向化疗相关性贫血患者提供 ESA(包括生物仿制药),包括 Hb 已降至<100 g/L 或肿瘤治疗目的为非治愈性的患者。除部分骨髓增生异常综合征患者外,不应向大多数非化疗相关性贫血患者提供 ESA 治疗。在 ESA 治疗期间, Hb 可能会增加至避免输血所需的最低浓度。对于接受 ESA 治疗或不伴有缺铁的患者,补铁治疗可改善红细胞对 ESA 治疗的反应以及减少输血。在铁缺乏症患者的治疗中, ESA 治疗不应先于补铁治疗,因为刺激红细胞生成需要生物可利用的铁才能获得最佳反应,否则 ESA 的效果较差,且可能加剧血小板增多^[14]。此外,对于在 6~8 周内无临床反应的患者,继续使用 ESA 没有临床优势,因为并非所有患者都会从使用 ESA 中获益。

一项大型荟萃研究表明使用 ESA 显著降低了红细胞输注,且 ESA 组的参与者接受的血液输注量比对照组少一个单位,而且在接受 ESA 的参与者中更常观察到血液学反应,可一定程度上提高患者生存质量^[15]。但是考虑到 ESA 会增加高血压、血栓栓塞事件和死亡的风险,对于可能从 ESA 中获益的患者,应始终评估血栓栓塞的风险,避免使用 ESA 的高危人群包括使用免疫调节剂的多发性骨髓瘤患者等^[16]。目前没有关于使用阿司匹林或抗凝剂来预防使用 ESA 的血栓栓塞事件的数据。因此应考虑到每位患者的临床情况,平衡死亡和血栓栓塞事件的风险增加与 ESA 治疗的潜在益处^[17]。

4.3 补铁治疗

评估铁状态最常用的方法是检测血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)。其他用于评估铁状态的实验室测定方法包括锌原卟啉、可溶性转铁蛋白受体、铁调素、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、网织红细胞和血红蛋白含量等。但与血清铁蛋白和 TSAT 检测相比,这些检测方法均存在局限性。不过有研究发现在开始静脉注射铁剂和 ESA 之前测量血清铁调素可能有助于临床决策,因为其可以预测患者对治疗的反应^[18]。缺乏叶酸或维生素 B12 可导致贫血,但由于普通人群和肿瘤患者中维生素缺乏症的发生率较低^[4],我们一般只对临床高度怀疑的患者测定血清叶酸或 B12 浓度,如明显的实验

室指标或临床症状(MCV 增加或神经系统症状)。铁治疗的目标是安全有效地纠正绝对性缺铁(TSAT<20%;血清铁蛋白<30 μg/L)或功能性缺铁(TSAT 20%~50%;血清铁蛋白 30~800 μg/L)肿瘤患者的贫血。

选择的补铁途径(口服 vs 静脉注射)主要取决于 CRA 的分级、铁不足的程度、口服吸收的可能性、胃肠道合并症的存在与否以及药物-药物相互作用的可能性。口服铁剂是功能性缺铁(非绝对性缺铁)的一种选择,但患者通常不能很好地耐受,纠正缺铁一般需要更长的时间且疗效较差^[19]。然而在两项前瞻性研究中,与口服铁剂相比,静脉注射铁剂未能显著提高 Hb 水平^[20-21]。但一项荟萃研究提示静脉铁剂治疗与严重不良反应及感染风险增加无关,而且可减少胃肠道症状,不过输注反应相对增加。亚组分析表明静脉铁剂用于治疗心力衰竭患者时可减少严重不良反应的发生^[22]。而且对于化疗所引起的贫血,静脉补铁可减少对红细胞输注的需求,增加了造血反应并与铁蛋白水平的增加有关,而与任何或严重的不良反应增加无关^[23],因此临床实践中应考虑静脉铁剂而不是口服铁剂治疗。

由于静脉补铁引起的不良反应不是典型的肥大细胞介导的过敏反应,因此苯海拉明等抗组胺药是无法缓解的,而且这些抗组胺药本身可能会引起不良反应。因此我们可以通过暂停输注并降低输注速度处理轻度不良反应,对于中重度不良反应可通过停止输注以及使用皮质类固醇来进行对症处理。在补铁治疗后应每月监测全血细胞计数和铁蛋白、TSAT,及时掌握患者的贫血情况变化,以便尽早开始相关治疗。

4.4 其他治疗

目前一些研究集中在 CRA 与全身性低度炎症之间的潜在关系,并提出基于营养和运动的综合方法,通过减轻炎症、调节免疫反应和抗氧化机制来提高铁的利用率^[24]。目前已有研究将地中海饮食、营养补充剂和运动作为潜在的个体化策略,并作为传统 CRA 治疗的补充方法^[7]。考虑到 CRA 的发病机制,具有抗炎特性的饮食可能有助于改善患者的代谢状况并提高抗氧化水平。通过如地中海饮食干预炎症环境,对于炎症状态,中间代谢和微生物群的影响密切相关。而营养补充剂因其抗肿瘤和抗毒性作用而在肿瘤患者中广泛使用,其中研究较多的是多酚、姜黄素、白藜芦醇、槲皮素、硫辛酸、乳铁蛋白和益生菌等。目前已观察到运动可以预防与慢性低度全身炎症相关的疾病^[25],并且定期体育活动对预防和治疗慢性疾病具有重要作用。

5 小结

CRA 是恶性肿瘤患者常见的并发症,免疫系统、铁代谢和红细胞生成之间的相互作用被认为是 CRA 发展的重要因素,严重影响患者的生存质量。治疗 CRA 的主要目标是治疗贫血产生的根本原因并将 Hb 提高到可以缓解症状的水平。CRA 的最终治疗目的是根除潜在的恶性肿瘤,然而,这在许多患者中是不可能实现的。因此对 CRA 的治疗必须对患者进行彻底评估,重要的是回顾病史、相关疾病检查和血液学检查结果,积极寻找和解决贫血发生的根本原因,从而予以适当的治疗。尽管最近的常规疗法对大多数患者有益,但有些患者仍然存在贫血,因此亟须开发一些新的多靶点方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Madeddu C, Gramignano G, Astaro G, et al. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia; Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1294.
- [2] Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment[J]. *Oncology*, 2005, 68(Suppl)1:3-11.
- [3] Schwartz RN. Anemia in patients with cancer; incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(3 Suppl 2):S5-S13; quiz S28-S30.
- [4] Kenar G, Köksoy EB, Ürün Y, et al. Prevalence, etiology and risk factors of anemia in patients with newly diagnosed cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(11):5235-5242.
- [5] Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, et al. Anemia as a prognostic factor in cancer patients[J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2018, 35(2):250-258.
- [6] Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management[J]. *Blood*, 2018, 131(5):505-514.
- [7] Natalucci V, Virgili E, Calcagnoli F, et al. Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2):482.
- [8] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(17):869-875.
- [9] Fukushima T, Nakano J, Ishii S, et al. Influence of Hemoglobin Level on Muscle and Physical Functions, Activities of Daily Living, and Quality of Life in Patients With Hematological Malignancies[J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18:1534735419842196.
- [10] Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia[J]. *Blood*, 2020, 136(7):801-813.
- [11] Hoque MM, Adnan SD, Karim S, et al. Equilibration and increase of hemoglobin concentration after one u-

- nit whole blood transfusion among patients not actively bleeding[J]. *J Dhaka Natl Med Coll Hosp*, 2014, 23(2):161-166.
- [12] Iqbal N, Haider K, Sundaram V, et al. Red blood cell transfusion and outcome in cancer[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(3):287-290.
- [13] Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(8):1197-1210.
- [14] Song AB, Kuter DJ, Al-Samkari H. Characterization of the rate, predictors, and thrombotic complications of thrombocytosis in iron deficiency anemia[J]. *Am J Hematol*, 2020, Jul 3. doi: 10.1002/ajh.25925. Epub ahead of print.
- [15] Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12:CD003407.
- [16] Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7):980-988.
- [17] Adams A, Scheckel B, Habsaoui A, et al. Intravenous iron versus oral iron versus no iron with or without erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for cancer patients with anaemia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6:CD012633.
- [18] Steensma DP, Sasu BJ, Sloan JA, et al. Serum hepcidin levels predict response to intravenous iron and darbepoetin in chemotherapy-associated anemia[J]. *Blood*, 2015, 125(23):3669-3671.
- [19] DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron[J]. *Acta Haematol*, 2019, 142(1):8-12.
- [20] Birgegård G, Henry D, Glaspy J, et al. A Randomized Noninferiority Trial of Intravenous Iron Isomaltoside versus Oral Iron Sulfate in Patients with Nonmyeloid Malignancies and Anemia Receiving Chemotherapy: The PROFOUND Trial[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(4):402-414.
- [21] Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Phase III randomized trial comparing intravenous to oral iron in patients with cancer-related iron deficiency anemia not on erythropoiesis stimulating agents[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(2):e129-e137.
- [22] Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(1):12-23.
- [23] Buchrits S, Itzhaki O, Avni T, et al. Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14):4156.
- [24] Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study[J]. *Haematologica*, 2015, 100(1):124-132.
- [25] Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(2):101504.

(收稿日期:2022-09-08)

(本文编辑:阮方)