

ARTIGO DE REVISÃO

Anemia e cancro do pulmão*

MARIA BÁRBARA MENDES COSTA SOEIRO PARENTE**

Anemia é frequentemente encontrada no decurso de doenças malignas. As causas são multifactoriais e vários mecanismos podem ocorrer em simultâneo no mesmo doente (13). Cerca de 1/2 dos doentes têm anemia por perda aguda ou crónica de sangue, envolvimento da medula óssea pelo tumor, efeitos supressivos da quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT) na medula ou ainda por anemia crónica. Menos frequentemente a anemia pode dever-se a aplasia "pura" eritrócitaria, deficiência em vit. B₁₂ ou folatos e processos hemolíticos ou hiperesplenismo (13).

A anemia é caracterizada por diminuição de sobrevivência dos glóbulos rubros, lesão no metabolismo do ferro e deficiente eritropoiese. Usando a classificação de Wintrobe, baseada em parâmetros eritrócitarios, 3 tipos de anemia podem surgir (1):

- Anemia Megaloblástica, nos défices de B₁₂ ou Ácido Fólico, particularmente a seguir a cirurgia gastro intestinal, consumo pelo tumor de ácido fólico etc.

- Anemia Hipocrómica Microcítica, que especialmente nos mais velhos pode conduzir à detecção de cancos gastro intestinais assintomáticos, associada com perda crónica de ferro.

- Anemia Normocítica Normocrómica, que é a mais frequente especialmente causada por supressão da medula óssea, a seguir a QT ou RT ou invasão da medula pelo tumor. Ainda que raramente a aplasia "pura" eritrócitaria e a anemia hemolítica, têm esta caracterização. Em muitos doentes em que a causa da anemia, não é descoberta, o diagnóstico de Anemia Crónica perdura.

Na prática as anemias podem ser divididas em 2 situações: diminuição da produção de eritrócitos ou aumento da sua destruição. A avaliação de reticulócitos faz esta distinção.

A anemia por diminuição da produção de eritrócitos, tem um baixo ou normal índice de produção de reticulócitos, enquanto anemias causadas por aumento da destruição das mesmas, tipicamente tem um índice de produção reticulocitária aumentado.

No Cancro do Pulmão as causas da anemia podem ser variadas (13):

1 - Anemia Crónica - que usualmente se desenvolve dentro dos primeiros 2 meses de início da doença e se mantém mais ou menos estacionária; é rara no cancro do pulmão e resulta da combinação do aumento da destruição das células vermelhas e duma inadequada resposta da medula. Têm sido vários os mecanismos propostos como prováveis para a anemia

* Tema Apresentado na Mesa Redonda "Terapêutica de Suporte e Sintomática" (Coordenador: Dr. Agostinho Costa); XI Congresso de Pneumologia, Coimbra 5-8 de Novembro de 1995).

** Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia
Unidade de Pneumologia Oncológica
Departamento de Pneumologia
C.H.V.N. Gaia

Recebido para publicação em 96.2.12

crónica: activação do sistema imune com produção de citocinas (interferon, interleuquina 1 e factor de necrose tumoral) que inibe a produção eritrocitária; sobrevida das células vermelhas provavelmente diminuída por destruição destas pela vasculatura tumoral. A inadequada resposta da medula pode dever-se à diminuição da capacidade de ferro na medula, inadequados níveis de eritropoietina e supressão da eritropoiese;

2 - Anemia por Invasão da Medula - varia com o tipo histológico do tumor e com o estadio, sendo mais frequente no cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) em estadios avançados (estadio IV) com frequente envolvimento da medula; a anemia moderada acompanhada de trombocitopenia é mais comum do que o quadro típico de eritroblastose. As células tumorais podem elaborar produtos que inibam a eritropoiese. A associação de aspiração da medula e biópsia são usualmente superiores para detectar o envolvimento do tumor;

3 - Anemia por Hemólise - ainda que mais frequente nas doenças linfo-proliferativas pode surgir nos tumores sólidos, e no que respeita ao pulmão é mais frequente no carcinoma epidermóide e no CPPC; a patogénese da produção de auto-anticorpos no cancro do pulmão é desconhecida, podendo representar reacções cruzadas dos antígenos tumorais, ou possivelmente deposição dos complexos imunes no eritrócitos; a anemia pode ser moderada a grave e a gravidade não está relacionada com a extensão da doença; a produção de reticulócitos está geralmente elevada, excepto em raros casos, em que os anticorpos reagem também contra os precursores eritróides; o teste de Combs directo é positivo;

4 - Anemia por efeitos da terapêutica - a mais frequentemente encontrada está muitas vezes associada à quimioterapia particularmente com o uso de Cisplatinum e mais raramente pelo Teniposide, Metotrexato e Mitomicina C. É uma anemia geralmente normocítica normocrómica (7) e múltiplos mecanismos têm sido propostos para a sua patogénese. Sabe-se que o efeito directo citotóxico dos agentes quimioterápicos nos progenitores eritróides da medula óssea contribuem para este tipo de anemia, e

por outro lado a nefrotoxicidade induzida pelo cisplatinum pode conduzir a uma pior resposta da eritropoietina produzida no glomérulo renal. Estão referidos baixos níveis de eritropoietina no soro de doentes com cancro do pulmão e anemia durante ou após a quimioterapia.

Embora que raramente a terapêutica com Cisplatinum pode induzir anemia hemolítica, caracterizada por inexplicada baixa de hemoglobina e teste antiglobulina positivo.

Tem sido registada embora que ocasionalmente, anemia hemolítica com o uso de cisplatinum, teniposide, metotrexato e outros, na maior parte dos casos por adsorção da droga na membrana do eritrócito. Uma forma incomum de hemólise microangiopática pode aparecer em doentes submetidos à terapêutica com mitomicina C e cuja tríada clínica consiste em hemólise, uremia e trombocitopenia (13).

Há contudo diferenças significativas na anemia hemolítica (AH) associada ao tumor, já que contrariamente à AH associada à QT, em que a maior parte dos doentes estão em remissão tumoral, aqui os doentes têm grandes dessiminações tumorais, e é frequente a associação de Coagulação Intravascular Dessiminada (CID), que é mínima ou ausente na AH associada à QT.

O tratamento da anemia passa em primeiro lugar pelo tratamento dirigido à doença subjacente, particularmente nas anemias hemolíticas que se resolvem muitas vezes com a cirurgia RT ou QT, com altas doses de corticóides e/ou esplenectomia, havendo registos do uso de imunoglobulinas no tratamento da anemia hemolítica.

A transfusão de sangue é muitas vezes efectuada na anemia causada por diminuição de produção de eritrócitos, particularmente em doentes efectuando QT; parece contudo que os doentes que efectuam transfusões de sangue durante a quimioterapia têm estatisticamente pior prognóstico do que os outros doentes.

A relação entre pior prognóstico e transfusão de sangue em doentes com cancro do pulmão, tem sido discutida e permanece controversa. Vários estudos retrospectivos mostram relação adversa entre transfu-

são de sangue e cirurgia, (4,8,15) depois de recessão curativa por cancro do pulmão; por outro lado outros estudos também retrospectivos não suportam esta tese (11).

Embora não haja estudos randomizados, trabalhos retrospectivos mostram redução de sobrevida em doentes que recebem transfusões, comparativamente aos que a não recebem, pelos que as mesmas devem ser evitadas sempre que possível (10).

O pior prognóstico em doentes que efectuem transfusão de sangue pode ser devido aos riscos de infecção e à supressão da imunidade pela transfusão de sangue, que vai conduzir ao aparecimento precoce de recidiva local ou metástases (10). A imunossupressão tem sido atribuída a diminuição da sobrevida dos doentes com várias doenças malignas recebendo produtos do sangue, quando comparado com sobrevida de doentes não transfundidos, com condições histopatológicas semelhantes e estadios semelhantes.

Em estudos retrospectivos demonstrou-se que doentes transfundidos durante a QT tinham aparecimento mais precoce de doença metastática.

Efectuamos uma análise retrospectiva dos doentes da Unidade de Pneumologia Oncológica que efectuaram transfusão de sangue nos últimos dois anos (Setembro 93/Setembro 95).

De um total de 23 doentes, apenas 1 se apresentava com anemia préquimioterapia; tratava-se de um homem de 59 anos com anemia hemolítica, que melhorou à medida que foi efectuando a QT. Em todos os outros casos a anemia surgiu durante ou após a QT. Partindo de um total de 227 doentes diagnosticados, por cancro do pulmão, na Unidade no mesmo período de tempo, verificamos que 109 (i.é. 48%) efectuaram QT, e que 20% destes (22 casos) tinham em algum momento valores iguais ou inferiores a 8,5 g de Hg/dl, que motivou a transfusão de sangue. 54% dos doentes apresentavam-se com Zubrod 2, e 64% apresentava Variação Ponderal acentuada (W10).

Relativamente ao tipo histológico, 10 casos referiam-se a CPPC (25% do total de CPPC que efectuaram QT nesse período de tempo) e 12 casos a CPNPC (18% do total de CPNPC que efectuaram QT); a grande maioria dos doentes encontravam-se

em estadios IIIb, sendo todos os estadios IIIa referidos a doentes com CPPC.

O valor médio da hemoglobina pré-tratamento foi de $13,4 \pm 1,4$ g/dl (11,0-16,1) e o valor médio do nadir da hemoglobina pós primeira faixa de quimioterapia foi de $11,2 \pm 2,5$ (6,9-13,7), com uma percentagem de valor pré-tratamento de 87,5%. A sobrevida mediana em semanas no CPPC foi de 47,5, contra 35 semanas de sobrevida mediana global de doentes com CPPC no mesmo período de tempo; no CPNPC a sobrevida mediana foi de 24 semanas contra 29 de sobrevida mediana global; do total de doentes que nesse período de tempo efectuaram quimioterapia.

De 5 doentes que efectuaram transfusão de sangue à primeira faixa de QT, tratava-se em 4 casos de CPPC; os outros 6 doentes com CPPC efectuaram transfusão de sangue durante o esquema alternativo. O esquema terapêutico para o CPPC como primeira opção foi o CVP, tendo sido o CAVE o esquema alternativo. No CPNPC 9 doentes efectuaram carbo-platinum + vinblastina e 3 doentes efectuaram carbo-platinum + navelbina.

Como outra abordagem terapêutica, interroga-se hoje o valor da Eritropoetina Exógena na anemia do cancro do pulmão.

A Eritropoetina é um factor de crescimento hematopoiético que se comporta como uma hormona; é produzida no rim e fígado e interacciona com os progenitores eritróides da medula promovendo a sua proliferação e mantendo a sua viabilidade. Com os recentes avanços da tecnologia a eritropoetina recombinante humana (R-HU-EPO) pode ser produzida em grandes quantidades e usada para estimular a eritropoiese. Recentes trabalhos têm mostrado que a R-HU-EPO aumenta os níveis de hematócrito na insuficiência renal crónica, em doentes com artrite reumatóide e nos casos de anemia secundária à terapêutica com AZT; outros estudos mostram melhoria da anemia em doentes com cancro efectuando QT. Questiona-se a indicação da R-HU-EPO para correcção da anemia em doentes com cancro que efectuaram RT, e cujos níveis de hemoglobina não são suficientemente baixos para requerer transfusão; o seu uso melhora a qualidade de vida

pela redução da anemia causada pela doença ou pela terapêutica sem os riscos decorrente da transfusão de sangue.

Administração de 100-150 unidades por Kg 3 vezes por semana têm mostrado aumentos de cerca de 2g de Hg/dl em cada 6 semanas (2). A selecção de doentes, é importante, particularmente no caso do Mieloma M. e nos tumores sólidos que se obtiveram boas respostas em 40% dos mesmos que efectuaram QT.

No pulmão ainda não existem estudos que permitam concluir sobre a sua eficácia nomeadamente quais os valores de Hg pré-QT que indiquem a necessidade de efectuar R-HU-EPO, já que com valores médios de Hemoglobina de 8g/dl torna-se necessário efectuar transfusão de sangue, e a R-HU-EPO deverá ser usada com valores de Hg superiores, tendo em conta o tempo necessário para uma subida eficaz da mesma. O custo/benefício terá que ser equacionado em função da curta sobrevida destes doentes. Na RT radical com sobrevidas médias de 10-12 meses em casos determinados questiona-se a sua indicação.

A ANEMIA É CARACTERIZADA POR:

1. Diminuição de sobrevida do eritrócito
2. Lesão no metabolismo do ferro
3. Deficiente eritropoiese

Fig. 1

TIPO:	% DOENTES
Anemia	50-80
Policitemia	Rara
Leucocitose	25
Trombocitose	30-50
Trombocitopenia	Rara
Alterações da coagulação	50-90

Fig. 2

CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS: (Wintrob)

1. Anemia Megaloblástica (deficit de vit. B₁₂ e ácido fólico.)
2. Anemia Microcítica Hipocrômica (deficiência crónica por perda de sangue)
3. Anemia Normocítica Normocrômica (frequentemente causada por supressão da medula, após QT ou RT ou por invasão da medula)

Fig. 3

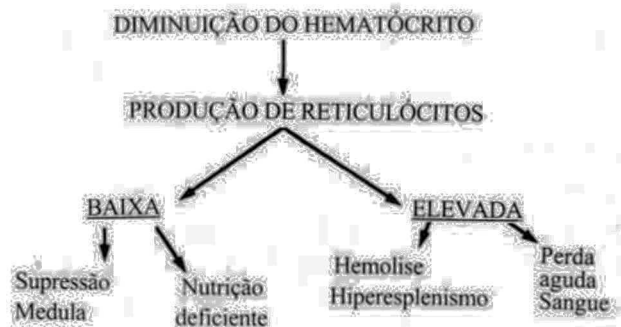


Fig. 4

ALGUMAS CAUSAS DE ANEMIA EM C.P.

1. Anemia Crónica (rara)
2. Anemia por invasão da Medula pelo Tumor.
3. Anemia por Hemólise
4. Anemia por efeitos da terapeutica (QT:RT)

Fig. 5

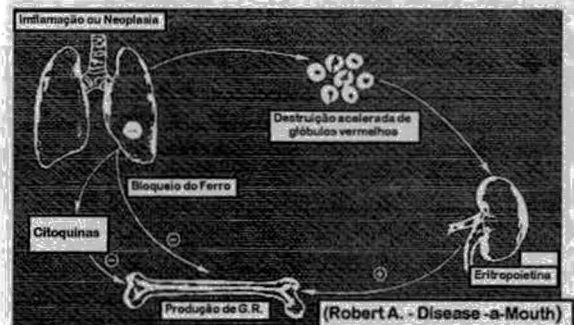


Fig. 6

INVASÃO DA MEDULA PELO TUMOR

1. Varia com o Tumor e o Estadio
2. Doença avançada mais frequentemente envolve a medula.
3. Anemia moderada ou a trombocitopenia, são mais comuns.
4. Células Tumorais podem elaborar produtos que diminuem a eritropoiese

Fig.7

ANEMIA POR HEMOLISE

1. A patogenese da produção de auto- anticorpos no C.P. é desconhecida * Podem representar reações cruzadas dos atg. tumorais, ou possivelmente, deposição dos complexos imunes nos eritrócitos.
2. A anemia pode ser moderada a grave - sem relação com a gravidade da doença.
3. Reticulocitos aumentados ** Combs directo +

Fig. 8

ANEMIA E QUIMIOTERAPIA

1. A mais frequente no Cancro do Pulmão
2. Associação com o Cisplatinum
3. Geralmente normocitica normocromica

Fig. 9

MECANISMOS DA PATOGENESE DA ANEMIA

1. Efeito directo citotóxico da QT, nos precursores eritróides da medula ossea.
2. Nefrotoxicidade (cisplatinum) com baixa de resposta da Eritropoietina, produzida no rim.
- ✓ Baixos níveis de eritropoictina, durante ou depois do tratamento com cisplatinum --MILLER SMITH e outros
- ✓ O cisplatinum pode induzir anemia hemolitica --GETAZ

Fig. 10

3. Anemia Hemolitica -Cisplatinum; teniposide (adsorção da droga na membrana do eritrócito)
4. Síndrome Urémico -Hemolitico -Mitomicina C Alcaloides vinca ;Cisplatinun
(consiste em A.Hemolitica, uremia e trombocitopenia)

Suspeitar de A.Hemolitica. sempre que o doente tem uma subita e inexplicada baixa no hematocrito, depois de exposição á droga

Fig. 11

A.H. Associada ao tumor

1. Aparece em doentes com grandes dessiminações tumorais
2. É frequente a associação de Coagulação Intra-vascular Dessiminada.

A.H. Associada á OT

1. A maior parte dos doentes está em remissão tumoral, ou tem tumor minimo.
2. A CID é minima ou ausente.

Fig 12

TRATAMENTO DA ANEMIA

- ✓ DIRIGIDO Á DOENÇA SUBJACENTE
- ✓ TRANSFUSAO DE GLOBULOS RUBROS
- ✓ ESTIMULAÇÃO INESPECIFICA DA ERITROPOIESE (androgéneos)
- ✓ SUPLEMENTO DE FERRO
- ✓ ADMINISTRAÇÃO DE ERITROPOIETINA EXÓGENA (?)

Fig. 13

OS DOENTES SUBMETIDOS A TRANSFUSAO DE G. R TÊM PIOR PROGNÓSTICO!!

1. Doentes transfundidos durante a QT - Têm pior prognóstico - H.OKAMOTO e outros
2. Relação adversa entre transfusão de sangue e sobrevida, em doentes submetidos a resseção curativa por C.P. - TARTTER PI; HYMAM NH; WU HS.

Fig. 14

O PIOR PROGNÓSTICO NOS DOENTES TRANSFUNDIDOS PODE DEVER-SE A:

1. Riscos de transmissão da infeção
2. Supressão da Imunidade, com aparecimento precoce de recidiva local ou metastases à distancia.

Fig. 15

TOTAL - 227 CASOS CP

- 109 (48%) QT
- 22 (20%) < Hg. 8.5g/dl (efectuaram transfusão de G.R., pós inicio de QT)

DADOS DEMOGRÁFICOS

N= 22



Idade média - 60.8 ± 9.7
Mx - 75 Mn - 48

Fig. 16

PERFORMANCE STATUS

Zubrod-1	46%	10 casos
Zubrod-2	54%	12 casos

VARIAÇÃO PONDERAL

W 5	36%	8 casos
w 10	64%	14 casos

TIPO HISTOLÓGICO

CPPC	10 CASOS (25%)
CPNPC	12 CASOS (15%)
* Epidermoide	8
* Adenocarcin.	3
* G. Células	1

ESTADIO

IIIA	18%	4 casos
IIIB	55%	12 casos
IV	27%	6 casos

Fig. 17

SOBREVIDA MEDIANA (em semanas):

GLOBAL ----- 26
*CPPC ----- 47.4
*CPNPC ----- 24

Fig. 18

Doente N.º	T. Histol.ºgi.	Valor Inicial (hg-g/dl)	Valor 2.ª Faixa (hg-g/dl)
2	CPPC	12.1	7.8 (W10)
7	CPNPC	12.3	7.8 (W10)
10	CPPC	15.3	7.4 (W10)
11	CPPC	12.3	6.9 (W10)
12	CPPC	11.7	7.8 (W5)

Fig. 19

- 5 Doentes efectuaram 1.ª transfusão --- 2.º Fx
- 4 " " " --- 3.º Fx
- 2 " " " --- 4.º Fx
- 3 " " " --- 5.º Fx
- 6 " com CPPC durante esquema alternativo
- 2 " 2 meses após ter suspenso QT. e < que 1 mês antes de falecer.

Fig. 20

DT N.º	V. Inicial (gh-g/dl)	V. 1.ª Transf. (hg-g/dl)	N.º Transf. (U-200cc)	Var. P (W)
4	12.6	5.6	2+2	W5
5	14.3	8.2	1	W5
9	13.2	7.8	2	W10
15	16.1	7.1	2+2+2	W5
20	13.5	5.7	2+2+2	W5
22	13.4	5.9	2+2+2	W5

Fig. 21

TRATAMENTO DA ANEMIA

- ✓ Dirigido à doença subjacente
- ✓ Transusão de Globulos Rubros
- ✓ Estimulação inespecifica da Eritropoiese?
(androgêneos)
- ✓ Suplemento de ferro
- ✓ Administração de Eritropoietina Exógena?

Fig. 22

ERITROPOIETINA

- ⇒ É um factor de crescimento hematopoiético que se comporta como uma hormona.
- ⇒ É produzida no rim e fígado e interactua com os progenitores eritróides da medula promovendo a sua proliferação e mantendo a sua viabilidade.

Fig. 23

USO DE ERTITROPOIETINA EM C. P. ???

1. Anemias moderadas antes de iniciar a QT?
(valor hg <11g/dl)
2. Em situações ligadas à baixa de eritropoietina
3. Indicações em doentes que iniciam RT Radical??
(com anemias moderadas)

Fig. 24

USO DE ERITROPOIETINA EM C.P.???Objectivos:

1. Reduzir o numero de transfusões de GR
2. Melhorar a qualidade de vida dos doentes
3. Usar em doentes com perspectiva de vida não < que 6 meses?

Fig. 25

BIBLIOGRAFIA

1. B. VAN CAMP. – Anemia in cancer. Eritropoietina na anemia do cancro e ou Quimioterapia -107 -108.
2. D. HENRY – Anemia of cancer and cancer therapy. Eritropoietina na anemia do cancro e ou Quimioterapia -113 -114.
3. FRANCIS, DMA – Perioperative blood transfusion and recurrence of cancer: Is there a direct association?. J. Surg. 60:743 -745; 1990.
4. FRANCIS, DMA – Relationship between blood transfusion and tumor behavior. Br. J.Surg. 78:1420-1428; 1991.
5. H. LUDWIG, EVEN SUNDAL, MARTIN PECHERSTORFER -Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy. Cancer 76:2319 -2329 ;1995.
6. H. LUDWIG,G. KORNEK, E. FRITZ, M. KRAINER – Erythropoietin treatment of chronic anemia of cancer. Cancer 74:1234-1239; 1993.
7. H. OKAMOTO, N. SAJIO, T. SHINKAI, K. EGUALIC – Chemotherapy – induced anemia in patients with primary lung cancer. Annals of Oncology 3:819-824, 1992.
8. HYMAN NH, FOSTERRS, DEMENLES JE et al. – Blood transfusion and survival after lung cancer resection. Am. J. Surg. 7:149 -202;1985.
9. N. MILMAN, H. SENGELOV, & P DOMBERONSKY – Iron status markers in patients with small cell carcinoma of the lung. Relation to survival. Br. J. Cancer 64:895-898; 1991.
10. P. I. TARTTER, MD, L. BURROWS – Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of state I (subset No) non oat - celllung cancer. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 88:659-662 ;1989.
11. PASTORINO V. VALENTE M,CATALDO I., et al. Perioperative blood transfusion and prognosis of resected state la lung cancer. Eur. J. Cancer Clin. Oncolog. 22:1375 -1378; 1986.
12. PLATANIAS LC, MILLER CB, MICK R, et al. Treatment of chemotherapy -in duced anemia with recombinant human erythropoietin in cancer patients. J. Clin. Oncol. 9:2021-2026; 1991.
13. ROBERT A. JOHNSON, G. DAVID ROODMAN. – Hematologic manifestations of malignancy - Disease -a - Mouth 721-768; 1989.
14. S. VIJAYAKMAN MB, BS, DMRT: Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: preliminary results of a randomised, open -labeled. phase H trial. J. Radiation Oncology 26:721-729.
15. WU HS, ITTLE AG. Perioperative blood transfusionand cancer recurrence. J. Clin. Oncology 6:1348-1354; 1988.