



**UTJECAJ ANEMIJE NA
KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI
ONKOLOŠKO-HEMATOLOŠKIH
BOLESNIKA**

Mr.sc.dr. Duška Petranović



Medicinski fakultet - Rijeka



KBC RIJEKA



Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Odjel hematologije KBC Rijeka



anemija
maligna bolelost
kognicija



KVALITETA ŽIVOTA

Bolesnica sa malignom bolesti, anemijom,
poremećajem kognitivnih funkcija i lošom
kvalitetom života



ANEMIJA

- Anemija je apsolutni pad broja eritrocita (E), smanjenje koncentracije hemoglobina (Hb), ili vrijednosti hematokrita (Hct) ispod normalnih referentnih vrijednosti.
- Može biti uzrokovana gubitkom krvi, smanjenim stvaranjem ili povećanim uništavanjem eritrocita, a sama po sebi ona nije bolest već manifestacija druge osnovne bolesti.
- Za ocjenu težine anemije koristi se vrijednost Hb.
- Normalna vrijednost Hb je 140-180 g/L kod muškaraca i 120-160 g/L kod žena. Većina recentnih studija za oba spola definira vrijednost Hb 120 g/L kao donju granicu normale

UTJECAJ ANEMIJE NA ORGANE I ORGANSKE SUSTAVE

- CENTRALNI NERVNI SUSTAV:VRTOGLAVICA, GLAVOBOLJA, MALAKSALOST,**SMANJENJE KOGNITIVNIH FUNKCIJA**, PROMJENA RASPOLOŽENJA
- 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,BLIJEDOĆA,HLADNA KOŽA
- IMUNOLOŠKI SUSTAV,IMUNOLOŠKI DEFICIT
-

ANEMIJA I MALIGNE BOLESTI

- Prevalencija anemije u maligno oboljelih kreće se od 20-60% ovisno o tipu tumora, stadiju i duljini trajanja bolesti, dobi, vrsti i intenzitetu terapije, interkurentnim infekcijama, kirurškim intervencijama i ostalim čimbenicima.

Patogeneza anemije koja nastaje u sklopu maligne bolesti je kompleksna te se mogu javiti svi tipovi anemije .

- Anemija je povezana s padom kvalitete života kod maligno oboljelih , utječe na mogućnosti i izbor načina liječenja i loš je prognostički čimbenik preživljenja kod brojnih tumora .

- 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;553-558.

- Više od 50% anemičnih malignih bolesnika ne može obavljati osnovne svakodnevne aktivnosti (šetnja, čišćenje, podizanje predmeta, seksualne aktivnosti i bilo kakve aktivnosti kognitivnog karaktera)



Dosadašnje studije

- Anemija je prisutna kod 30-60% bolesnika oboljelih od malignih bolesti
- Anemija se u preko 70% bolesnika ne liječi
- Anemija značajno utječe na kvalitetu života
- Anemija utječe na kognitivne funkcije
- Kognitivne funkcije utječu na kvalitetu života

- 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
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95:888-895
- Holzner B, Kemmler G, Greil P, et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13: 965-973

KOGNICIJA I ANEMIJA

- Neurokognitivni poremećaji (značajna oštećenja motoričkog odgovora, verbalnih funkcija, memorije, nedostatak pažnje,) dokazani su u bolesnika na hemodijalizi koji su anemični ali bez znakova uremije.



Kognitivna disfunkcija povezana s anemijom istražena je u školske djece i adolescenata. Dodavanjem željeza u hranu tj. korekcijom anemije poboljšao se opći školski uspjeh i postignuća na testovima kognitivnih sposobnosti

- 21. Stivelman JC. Benefits of anaemia treatment on cognitive functions. *Nephrol Dial transplant.* 2000;15 (suppl 3):29-35
- 22. Walter T: Effect of iron deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood. *Baillere's Clinical Haematology* 7:815-827,1994

KOGNICIJA I MALIGNNE BOLESTI

- Kognitivna disfunkcija u maligno oboljelih ometa sposobnost odlučivanja, izvršavanje svakodnevnih profesionalnih i društvenih aktivnosti i umanjuje kvalitetu života.

- Smetnje pamćenja, raspoloženja, i motoričkih funkcija navodi 18% bolesnika koji primaju standardnu antitumoroznu terapiju, te više od 50% onih koji dobivaju imuno terapiju (citokini, npr. Interferon), ili lijekove za terapiju komplikacija (imunosupresivi, antibiotici, kortikosteroidi, analgetici itd.) .

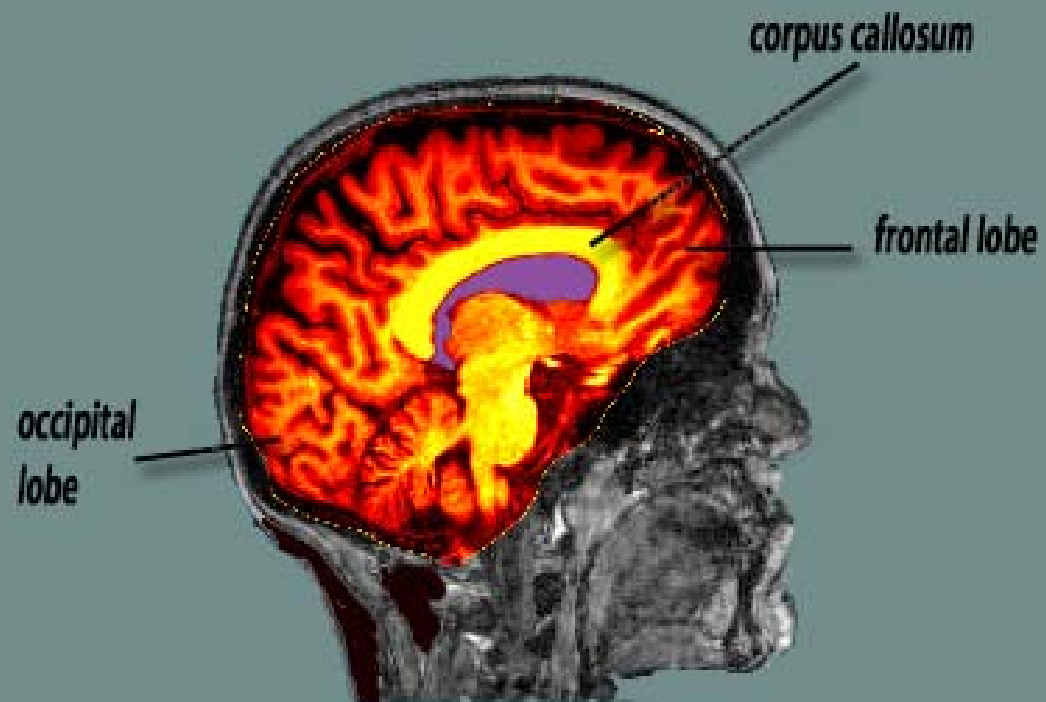
- Kognitivna disfunkcija može biti uzrokovana samim malignim tumorom (lokalizacija u CNS-u, oštećenje tkiva u sklopu paraneoplastičnog sindroma), njegovim liječenjem, infekcijom, anemijom, metaboličkim poremećajima, nutritivnim deficitom ili kombinacijom ovih čimbenika. Osim što je bitna komponenta kvalitete života, kognicija je nezavisni čimbenik preživljenja kod nekih tumora.

PROCJENA KOGNICIJE

- Za procjenu kognitivnih funkcija danas su u širokoj upotrebi brojne skale i testovi od kojih se često koristi Folstein-ov mini mental status (FMMS) ili kratki Portable Mental Status Questionare no takva procjena kognicije je orijentaciona jer je podložna brojnim ometajućim čimbenicima.

- Meyers CA, Wefel JS. The use of Mini-Mental State Examination to assess cognitive functioning in cancer trials: No ifs, and, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 2003, 21(19):3557-3558

View of the inside of the brain with MRI



KVALITETA ŽIVOTA

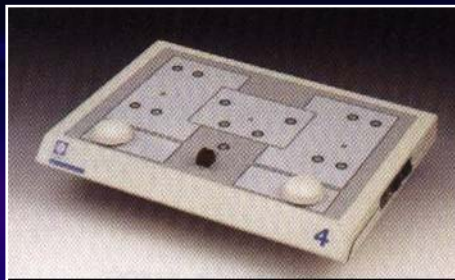
- U bolesnika s malignomima primjenjuju se različite modifikacije upitnika EORTC QLQ-C30 .
- Vrlo osjetljivom pokazala se uporaba FACT skala (Functional Assessment of Cancer Therapy scale)
- FACT-An skala specifična je za anemiju u sklopu maligne bolesti (dokazana direktna povezanost nivoa Hb s kvalitetom života).

Nedostatak dosadašnjih studija

- nedovoljno osjetljivi instrumenti koji bi mjerili kogniciju (ako isključimo vrlo skupu i sofisticiranu kolornu magnetnu rezonancu).
- Percepcija kvalitete života u velikoj je mjeri različita ako je prema istoj mjernoj skali procjenjuju liječnik, bolesnik ili njegovatelj bolesnika .
- Upitnici (mjerne skale) kojima se služimo za procjenu kvalitete života , podložni su subjektivnim procjenama.

CRD (Complex Reactionmeter Drenovac)

- znanstveno priznata i dokazana metodologija koja predstavlja kompleksno matematičko mjerenje brzine reakcije na različite podražaje te daje **objektivnu** procjenu psihomotornih tj. kognitivnih funkcija (reakcija na zvučne, svjetlosne podražaje, složena psihomotorna reakcija, sposobnost konvergentnog induktivnog mišljenja, sposobnost difuzne pažnje i td.)



3.CILJ ISTRAŽIVANJA

- 1. Postoji li značajan utjecaj anemije i malignih bolesti na kognitivne sposobnosti i kvalitetu života u našoj populaciji bolesnika.
- 2. Provjeriti efekte terapije anemije na kognitivne funkcije i kvalitetu života naših bolesnika

BOLESNICI I METODE

Skupina I : MALIGNA BOLEST+ANEMIJA

Skupina II (kontrolna) : MALIGNA BOLEST+BEZ ANEMIJE

Skupina III(kontrolna) : BEZ MALIGNNE BOLESTI+ANEMIJA

Skupina IV(kontrolna) : BEZ MALIGNNE BOLESTI+BEZ
ANEMIJE

- Treća zavisna varijabla : kognicija mjerena dva puta kod svih bolesnika:T 0 -bazalno mjerenje i T 1 -nakon mjesec dana.
- Izmedju prvog i drugog vremena u svih bolesnika korigira se anemija prema ASCO/ASH smjernicama .

Uključujući kriteriji:

- Najmanje 18 godina, najviše 65 godina
- Karnofsky skala (KPS) preko 60% (pokretni i polupokretni)
- Očekivano preživljenje više od mjesec dana
- Potpisan informirani pristanak
- Za skupinu 1 patohistološki potvrđena dijagnoza maligne bolesti

Kriteriji isključenja:

- Bolesnici koji ne mogu biti testirani zbog (KPS manje od 60%) ili teških pratećih bolesti (aktivni infekt, mentalni, neurološki, motorički poremećaji, teške plućne ili srčane tegobe)
- Bolesnici koji nisu potpisali informirani pristanak
- Umrli za vrijeme perioda ispitivanja

PROCJENA ANEMIJE

Hemoglobin ispod 120 g/L

Hematološki laboratorij KBC Rijeka ,
kompjutorizirani ispis na TEHNICON H3
uređaju (Bayer)

**PROCJENA SIMPTOMA ANEMIJE (skala
samoprosudbe)**

PROCJENA KOGNICIJE

- Testovi iz CRD- serije (Complex reactionmeter Drenovac) koji ispituju brzinu reagiranja na podražajni sklop različitog informacijskog sadržaja
- Folstein-ov Mini mental status exam koji se uobičajeno primjenjuje u sličnim studijama.

TESTOVI IZ CRD SERIJE

- INSTRUMENT CRD-1 I TEST CRD-11 (TEST KONVERGENTNOG MIŠLJENJA)
- INSTRUMENT CRD- 1 I TEST CRD 13 (TEST SPACIJALNE VIZUALIZACIJE)
- INSTRUMENT CRD -2 I TEST CRD -21 (TEST VIZUALNE ORJENTACIJE)
- INSTRUMENT CRD-3 I TEST CRD-34 (TEST UČENJA I PAMĆENJA)
- INSTRUMENT CRD-4 I TEST CRD 411 (TEST OPERATIVNOG MIŠLJENJA)
- INSTRUMENT CRD-4 I TESTOVI CRD 431 (REAKCIJA NA ZVUČNI PODRAŽAJ) I CRD 434 (REAKCIJA NA SVJETLOSNI PODRAŽAJ)

PROCJENA KVALITETE ŽIVOTA

- internacionalno priznatim QOL instrumentima:
- EORTC QLQ-C30 upitnik (odobrena hrvatska verzija)
- FACT-An upitnik koji se sastoji od FACT-G upitnika te FACT-F i FACT-An subskale (hrvatska verzija).

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

- 1. Ukupno 400 bolesnika, po 100 u svakoj skupini da bi detektirali eventualno poboljšanje primarne varijable od 25-50% s pouzdanošću 85% koristeći Cox-ov proportional hazard model (**two-sided Wald χ^2 test**, $\alpha = 0.05$)
- Dozvoljavamo si mogućnost povećanja uzorka da bi postigli pouzdanost od barem 80% za korespondirajuće analize četiri podskupine bolesnika.

- Analiza podskupina **one-sided Wald χ^2 testom** bit će provedena naročito ukoliko se pokažu statistički značajne razlike u ukupnoj populaciji .
- **Analizom kovarijance** testirat će se promjene QOL, Hb i kognitivnih testova, gdje će inicijalne vrijednosti biti smatrane kovarijantama. Ponovljeno mjerenje bit će zasebna varijabla (trosmjerna analiza (ko)varijance).

- **Krostabulacijska analiza** polja kontingencijskih tablica pokazat će povezanost pojedinih varijabli
- **Backward stepwise analiza** pokazat će najznačajniju varijablu tj. koji su značajni faktori imali efekta na zavisnu varijablu i koliki je relativni doprinos svake od njih (**beta ponderi**).
- Rezultati kretanja kognitivnih sposobnosti u odnosu na nivo hemoglobina bit će **grafički prikazani**.

TIJEK ISTRAŽIVANJA

- MJERENJE KOGNICIJE

- FMMS
- CRD

- NAKON PRVIH 100 BOLESNIKA PREKINULI SMO FMMS
ZBOG MALE OSJETLJIVOSTI

KOREKCIJA ANEMIJE

- A SKUPINA - ODGOVORILA
- B SKUPINA- BEZ ODGOVORA
- Nakon prvih mjesec dana istraživanja skupina B nije više postojala
- Stav klinike promijenjen- do tada 70% malignih bolesnika nije liječilo anemiju
- Pобоljšanje kognitivnih sposobnosti(CRD) i kvalitete života bile su tako očite da smo započinjali korekciju anemije već kod minimalnog pada hemoglobina (ne samo bolesnika u studiji već kao trajni algoritam obrade i liječenja malignih bolesnika)

UJEDNAČAVANJE SKUPINA

- MUŠKARCI- ŽENE
- MLADI –STARIJI
- ANEMIČNI – NEANEMIČNI
- STRUČNA SPREMA

- IZRADITI STANDARDE

- U istraživanju smo bolesnike uspoređivali sa samim sobom

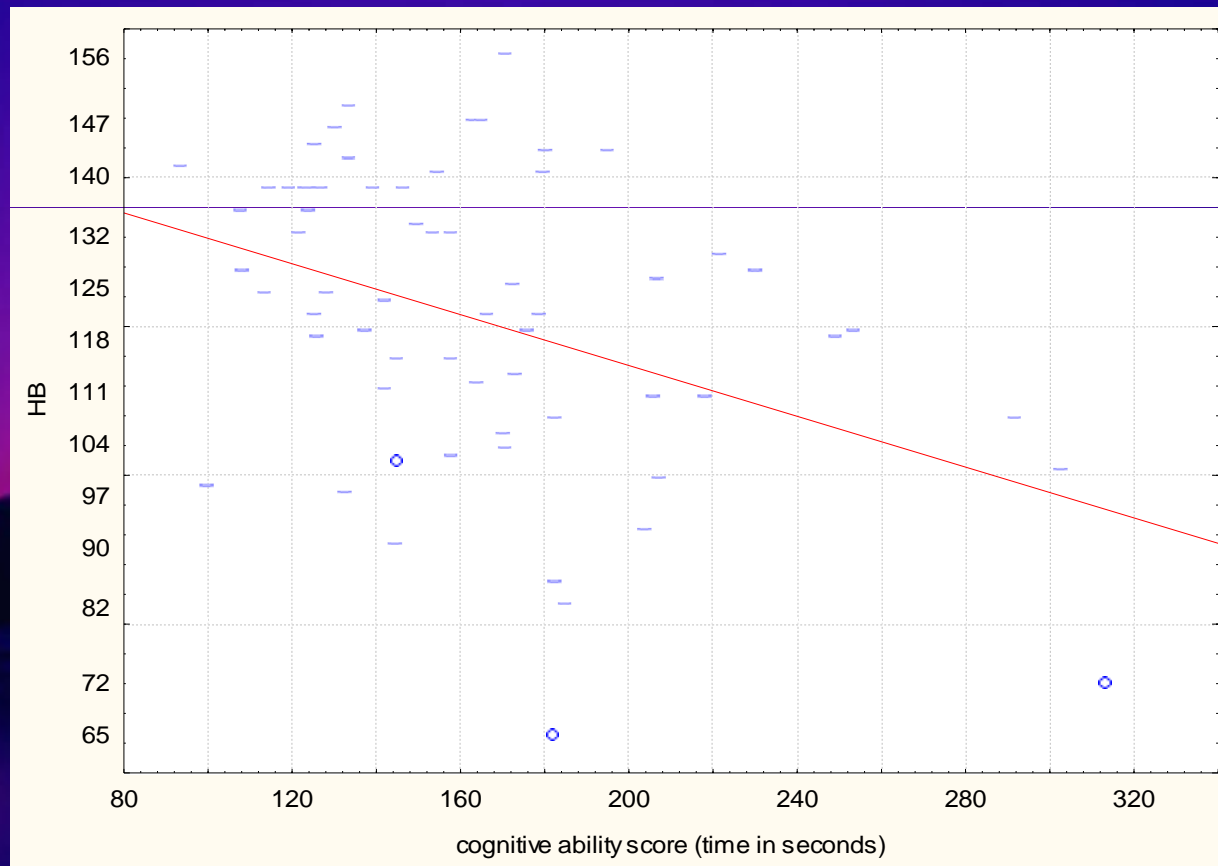
PRVI REZULTATI



KORELACIJA ANEMIJE I KOGNITIVNIH SPOSOBNOSTI- REZULTATI

- *61 bolesnik (30 anemičnih/31 bez anemije, 33žene/28 muškaraca, u dobi 32-60 g (median 43) pregledanih na Odjelu Hematologije KBC Rijeka, Hrvatska analizirani su prema razini hemoglobina u krvi i kognitivnim sposobnostima (konvergentno induktivno mišljenje) Complex reactiometer Drenovac (CRD).*

Korelacija između razine hemoglobina i kognitivnih funkcija (CRD₁₁)



*Anemija značajno smanjuje
kognitivne funkcije ($p < 0,01$).*

*Čak i u neanemičnim bolesnika (Hb
iznad 120 g/L), viša razina Hb
povezana je s boljim kognitivnim
postignućem.*

- Nakon statističke obrade (Beta ponder) spola, dobi, edukacije i razine hemoglobina, Hb se pokazao najznačajnijom varijablom povezanom s kognicijom- 10,5% efekt na IQ, testirano CRD-om 11.

Korelacija između kognitivnih funkcija i sociodemografskih varijabli N=61

	RAZINA HEMOGLOBINA (g/l)	NUMERIČKI IQ CRD 1.1
SPOL	-0,48	0,24
DOB	-0,19	0,47
STRUČNA SPREMA	0,06	0,38
NUMERIČKI IQ	-0,39	1

$r=0,26$ $p=0,05$ $r=0,33$ $p=0,01$

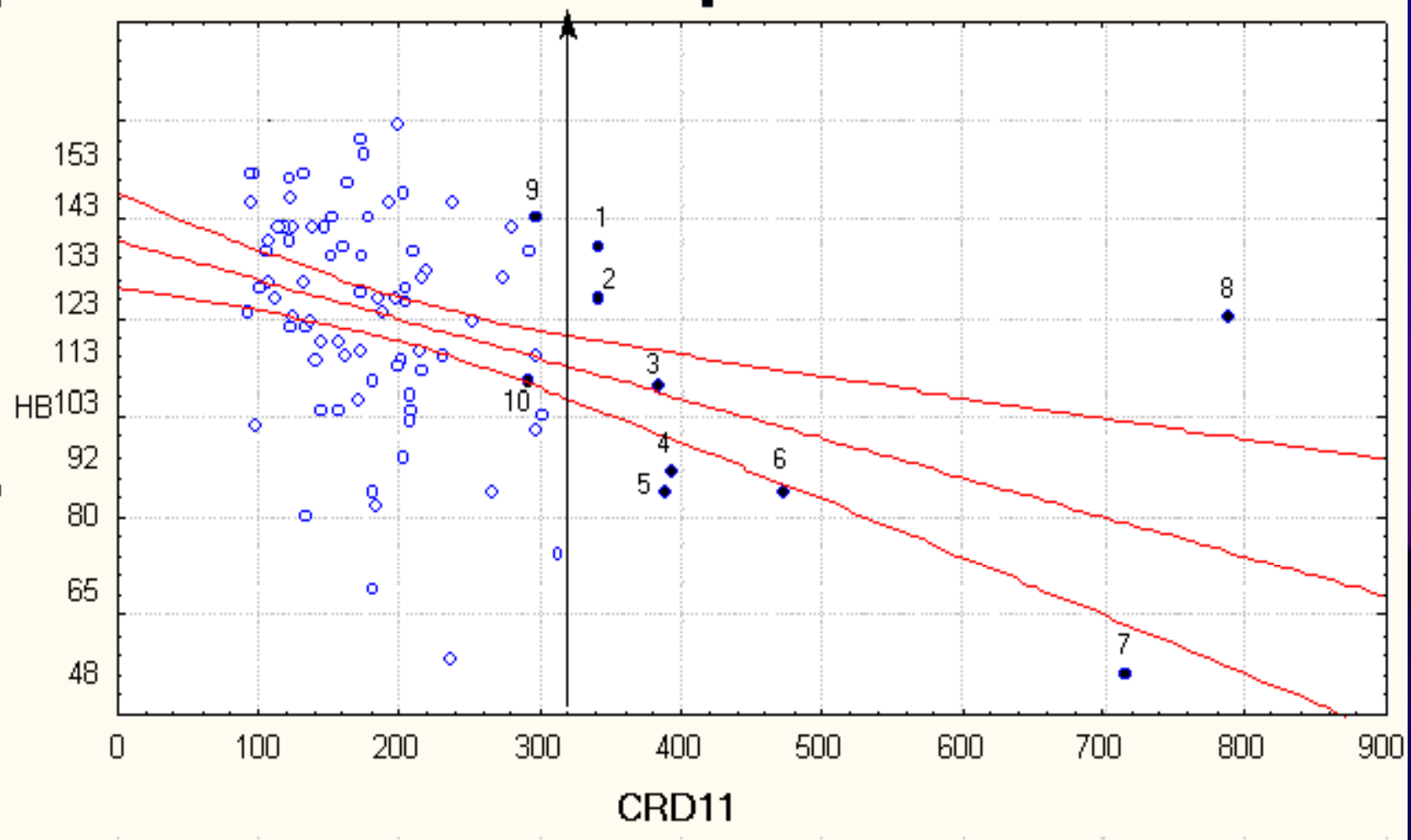
ZAKLJUČCI

- Anemija je značajno povezana s poremećajima kognicije
- Razina hemoglobina kada proglašavamo čovjeka anemičnim je proizvoljna (viši Hb- bolja kognicija)
- Anemija više nego dob, spol i edukacija utječe na kogniciju
- CRD JE VRLO POUZDAN INSTRUMENT ZA MEDICINSKA MJERENJA

NASTAVAK ISTRAŽIVANJA

- Izmjerene sve četiri skupine (eksperimentalna i tri kontrolne)
- Neki bolesnici bez maligne bolesti i bez anemije ekstremno loši rezultati
- Izbačeni iz statističkog proračuna kao krajnje vrijednosti koje ometaju statistiku

CRD11- Crnim točkama označeni su bolesnici koji su imali neuobičajeno loše rezultate





NASTAVLJENO JE PRAĆENJE kroz
2 godine

BOLESNICI SU KAO STATISTIČKI
EKSTREMI IZBAČENI IZ OBRADE

PRIKAZ BOLESNIKA



PACIJENTI S KOGNITIVNIM DISFUNKCIJAMA (10/89 ZDRAVIH OSOBA)

PACIJENT	SPOL	DOB	Dijagnoza	Od 1.pregleda do dijagnoze	2-godišnje praćenje
1	ž	28	Hodgkinova bolest	2 mj	živa, kompletna remisija
2	ž	45	Non Hodgkin limfom	3 mj	živa, kompletna remisija
3	ž	41	Hodgkinova bolest +karcinom štitnjače	4 mj	živa, kompletna remisija
4	M	54	Adenokarcinom kolona	5 mj	živ, CR
5	M	62	Multipli mijelom	6 mj	Poginuo bez znaka bolesti
6	M	28	Hodgkinova bolest	5 mj	živ, CR
7	ž	39	Karcinom mokraćnog mjehura (in situ)	3 mj	živa, kompletna remisija
8	ž	45	Karcinom dojke	4 mj	živa
9	ž	50	Karcinom štitnjače	12 mj	živa
10	M	64	Kolorektalni karcinom	4 mj	Umro nakon op. I terapije

ZAKLJUČAK

- U trenutku istraživanja bolesnici su bili zdravi dobrovoljci i nisu imali nikakav drugi znak maligne bolesti osim kognitivne disfunkcije izmjerene CRD-om
- Isključivo brižljivim praćenjem i temeljitom kliničkom obradom koju inače ne bismo proveli otkrivena je zloćudna bolest koja ni na koji drugi način ne bi bila prepoznata u toj ranoj fazi bolesti.
- Od 10 bolesnika 8 je živo zahvaljujući ranom otkrivanju tumora
- Zaključili smo da je poremećaj kognicije uočen CRD-om vrlo rani znak zloćudne bolesti te da se CRD može primijeniti za rani screening raka u općoj populaciji.

ZAKLJUČAK

CRD je izuzetno osjetljiv i primjenjiv u kliničkoj praksi

CRD može detektirati poremećaje koji se standardnim testovima (FMMS) ne mogu otkriti

Korištenjem CRD-a uspjeli smo dokazati utjecaj anemije na kogniciju

Korištenjem CRD-a detektirali smo poremećaje kognicije prisutne u najranijoj fazi maligne bolesti što nas je dovelo do rane dijagnoze i pravovremenog liječenja

Bolesnica ŽM, 1950.g
Dg: Karcinom bubrega, Karcinom dojke,
Karcinom jajnika, Hb 40 g/L



“Hvala što me pitate kako sam”

FMMS