

# Anemija pri bolnikih z rakom

Breda Škrbinc in Tanja Južnič Šetina

## Povzetek

Anemija ali slabokrvnost je bolezensko stanje, pri katerem je zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku, zaradi česar se zmanjša tudi sposobnost krvi za prenos kisika. Glavni vzroki anemije so zmanjšana tvorba eritrocitov, povečana razgradnja eritrocitov in krvavitev. Anemija, ki se pojavlja pri 30 do 90 % bolnikov z rakom je navadno posledica kombinacije več vzrokov, najpogosteje vpliva citokinov, ki se sproščajo ob maligni bolezni in mielosupresivnega učinka specifičnega onkološkega zdravljenja. Anemijo tudi pri bolnikih z rakom opredelimo po standardnih diagnostičnih postopkih, zdravljenje pa je odvisno od bolnikovih simptomov, stopnje anemije, hitrosti njenega nastanka, spremljajočih bolezni in ciljev zdravljenja bolnika z rakom. Najpogosteje uporabljamo transfuzijo koncentriranih eritrocitov in rekombinantne eritropoetine (EPA).

## Uvod

Eritrociti nastajajo v kostnem mozgu iz matičnih celic, usmerjenih v rdečo vrsto, od koder se izplavljajo v kri. Normalna življenjska doba eritrocitov je 100 do 120 dni. Ko ostarijo, jih fagocitirajo makrofagi retikuloendotelijskega sistema, ki nato uskladiščijo železo iz razgrajenih eritrocitov in ga vračajo v proces eritropoeze. Glavno vlogo pri razgradnji eritrocitov ima vranica.

## Definicija anemije

Anemijo ali slabokrvnost opredelimo kot bolezensko stanje, pri katerem je zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku. Praktično anemijo opredelimo kot zmanjšanje ene od laboratorijskih vrednosti v krvni sliki, in sicer koncentracije hemoglobina (Hb), hematokrita ali števila eritrocitov. Posledica tega je zmanjšana sposobnost krvi za prenos kisika do tkiv, ki kisik potrebujejo za normalno delovanje.

Stopnjo anemije ocenimo iz koncentracije Hb v krvni sliki. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je spodnja meja normalnih vrednosti Hb pri ženskah 120 g/l in pri moških 130 g/l.

Pri bolnikih z rakom so po priporočilih Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute) pri SZO normalne vrednosti Hb 120 do 160 g/l za ženske in 140 do 180 g/l za moške.

## Mehanizmi nastanka anemije pri bolnikih z rakom

Etiološko anemije razvrščamo v 3 skupine:

- anemije zaradi zmanjšane tvorbe eritrocitov,
- anemije zaradi povečane razgradnje eritrocitov,
- anemije zaradi krvavitve.

Pri bolnikih z rakom je anemija navadno posledica kombinacije več vzrokov, ki lahko hkrati vključujejo vse 3 osnovne

etiološke mehanizme anemije. Zato etiološko anemijo pri bolnikih z rakom bolje opredelimo kot:

- anemijo zaradi maligne bolezni,
- anemijo zaradi mielosupresivnega učinka specifičnega onkološkega zdravljenja (večinoma sistemsko zdravljenje, obsevanje),
- anemijo zaradi drugih vzrokov (dedne in pridružene bolezni).

Anemija pri bolnikih z rakom je v večini primerov posledica vseh naštetih vzrokov.

## Anemija zaradi maligne bolezni

Vzroki anemije zaradi maligne bolezni so:

- vpliv maligne bolezni v smislu kroničnega obolenja,
- krvavitve iz primarnega tumorja ali iz oddaljenih zasevkov,
- hemoliza zaradi mehanske okvare eritrocitnih membran ob prehodu skozi tumorsko tkivo ali zaradi avtoimunskih dogajanj in sprememb koagulacije kot posledice vpliva tumorskih celic,
- hipersplenizem s hemofagocitozo,
- okvara kostnega mozga zaradi mielodisplazije ali infiltracije kostnega mozga z zasevki,
- pomanjkljiva prehrana, zaradi katere pride do pomanjkanja esencialnih elementov eritropoeze.

Eritropoeza je dinamičen proces proliferacije in diferenciacije celic rdeče vrste, ki pri zdravem posamezniku kljub fiziološkim spremembam vzdržuje razmeroma konstantno število krožečih eritrocitov. Kostni mozeg v procesu normalnega obnavljanja populacije krožečih eritrocitov vsak dan ustvari približno 2,5 milijona eritrocitov na kilogram telesne mase.

Osnovni regulator eritropoeze je glikoprotein eritropoetin, ki se kot odziv na stopnjo tkivne oksigenacije tvori večinoma v ledvicah, v manjši meri pa tudi v jetrih. Eritropoetin v kostnem mozgu spodbuja delitev in diferenciacijo matičnih celic rdeče vrste in pospešuje dozorevanje eritroblastov. Proces eritropoeze je učinkovit, če so na voljo vsi gradniki eritropoeze, med katerimi so ključnega pomena nekateri vitamini (folna kislina in vitamin B<sub>12</sub>), ter železo. Železo je v telesu v 95 % vezano na hem v eritrocitih oz. na skladiščni beljakovini feritin in hemosiderin, njegovo absorpcijo iz tankega črevesa in sproščanje iz zaloga v retikuloendotelijskem sistemu pa uravnava protein hepcidin.

Enega pomembnejših mehanizmov razvoja anemije pri bolnikih z rakom predstavljajo kompleksne interakcije med tumorskimi celicami in imunskim sistemom, kar sproži tvorbo vnetnih citokinov (npr. IF- $\alpha$ , IF- $\beta$ , IF- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , hepcidina). Vnetni citokini v kostnem mozgu neposredno zavirajo proliferacijo in diferenciacijo celic rdeče vrste,

se vpletajo v presnovo železa, pomembno zavirajo sintezo eritropoetina v ledvicah ter povzročajo neustrezen odziv slabokrvnih bolnikov na eritropoetin. V manjši meri vplivajo tudi na skrajševanje življenjske dobe eritrocitov. Zaradi delovanja vnetnih citokinov sta serumska koncentracija železa in absorpcija železa v tankem črevesu majhni, sproščanje in izraba železa iz zalog v retikuloendotelijskem sistemu pa zavrti. Z železom preobremenjen retikuloendotelijski sistem je pri bolnikih z rakom dodaten zavorni dejavnik že sicer neustrezne stopnje sinteze eritropoetina.

Če povzamemo, anemijo pri bolnikih z rakom, kot posledico maligne bolezni, povzročajo vnetni citokini, ki neposredno zavirajo eritropoezo, zavirajo sintezo eritropoetina in odzivnost celic rdeče vrste na eritropoetin ter tudi skrajšujejo življenjsko dobo eritrocitov.

### Anemija zaradi mielosupresivnega učinka specifičnega onkološkega zdravljenja

Anemija zaradi mielosupresivnega učinka onkološkega zdravljenja se razvije kot neželeni učinek zdravljenja pri bolnikih, ki prejemajo sistemsko kemoterapijo in nekatera tarčna zdravila. Najpogosteje se razvije med zdravljenjem z nefrotoksičnimi citostatiki (derivati platine, npr. cisplatin, karboplatin, oksaliplatin), ki zaradi zavore sinteze eritropoetina v ledvicah dodatno poglobijo anemijo.

K nastanku te anemije lahko prispeva tudi obsevanje predelov skeleta, kjer pri odraslih poteka eritropoeza, predvsem medenice in hrbtenice.

Stopnjo anemije pri bolnikih z rakom na sistemskem zdravljenju opredelimo s splošnimi merili za oceno anemije NCI (NCI Common Toxicity Criteria) (tabela 1).

Stopnje anemije pri bolnikih z rakom, ki prejemajo sistemsko zdravljenje	
stopnja 1	≥ 100 g/l in <120 g/l oz. 140 g/l – blaga anemija
stopnja 2	< 100–80 g/l – zmerna anemija
stopnja 3	< 80–65 g/l – huda anemija
stopnja 4	< 65 g/l – za življenje nevarna anemija

**Tabela 1.** Stopnje anemije na podlagi opredelitve splošnih meril za oceno anemije NCI (NCI Common Toxicity Criteria).

### Klinična slika anemije

Klinična slika anemije je odvisna od osnovne bolezni, hitrosti nastanka in stopnje anemije. Če se anemija razvije hitro, so bolnikovi simptomi izrazitejši zaradi pomanjkanja časa za razvoj prilagoditvenih mehanizmov. Simptomi anemije pri bolnikih z rakom so klasični: utrujenost, oslabeledost, zaspanost, slaba koncentracija, nespečnost, vrtoglavica, glavobol, šumenje v ušesih, mišične bolečine, pomanjkanje apetita, slabost. Ob hujših stopnjah anemije bolniki navajajo zadihanost že pri manjših naporih, hitro bitje srca, občasno tiščočo bolečino za prsnico. Ob kliničnem pregledu bolnika z anemijo izstopa bledica kože in sluznic, pogosto tudi tahikardija.

### Diagnoza

Pri vseh bolnikih z rakom je treba pri diagnozi anemije zaradi maligne bolezni izključiti druge vzroke. V diagnostiki je ena prvih preiskav kompletna krvna slika. Dodatne preiskave vključujejo še koncentracijo železa v serumu, TIBC, kon-

centracijo feritina, vitamina B<sub>12</sub> in folne kisline, LDH, oceno ledvičnega delovanja, Coombsov test. Število retikuloцитov je zelo uporaben laboratorijski test, s katerim ločimo anemije zaradi zmanjšane tvorbe eritrocitov, kjer je število retikuloцитov v periferni krvi majhno, od anemij zaradi hemolize in krvavitve, kjer je retikuloцитov praviloma veliko. Nepogrešljiva preiskava je tudi pregled blata na kri.

Za opredelitev nepojasnjene anemije, predvsem anemije zaradi pomanjkljive tvorbe eritrocitov in obsežne infiltracije kostnega mozga z malignimi celicami, je pogosto potrebna citološka oz. histološka preiskava kostnega mozga.

### Zdravljenje anemije pri bolnikih z rakom

Anemija pri bolnikih z rakom je po navadi normocitna normokromna. V laboratorijski izvidih praviloma ugotavljamo majhne vrednosti serumskega železa in transferina (TIBC) ob sicer povečanih vrednosti feritina.

Pomanjkanje vitamina B<sub>12</sub> in folne kisline zdravimo z nadomeščanjem teh dveh vitaminov. Pri bolnikih z rakom je absorpcija železa iz tankega črevesa zavrti, zato je tudi v primeru sideropenične anemije peroralno nadomeščanje železa pogosto neučinkovito. Železo pri bolnikih z rakom praviloma nadomeščamo parenteralno.

Pri anemiji zaradi akutne krvavitve je potrebna transfuzija koncentriranih eritrocitov.

Odločitev o načinu zdravljenja bolnikov z rakom, pri katerih je anemija posledica sistemskega zdravljenja, pa je odvisna od bolnikovih težav, hitrosti nastanka in stopnje anemije ter od spremljajočih bolezni.

Anemijo pri bolnikih na sistemskem zdravljenju lahko zdravimo s transfuzijo eritrocitov ali z uvedbo rastnih dejavnikov za eritrocite.

### Indikacije za nadomeščanje eritrocitov

Glavna prednost transfuzije eritrocitov je hiter dvig vrednosti Hb. Transfuzija 1 enote eritrocitov (300 ccm) koncentracijo Hb povprečno dvigne za 10 g/l. Glavna tveganja v zvezi s transfuzijo vključujejo transfuzijsko reakcijo, preobremenjenost kardiovaskularnega sistema, infekcijske zaplete v smislu bakterijskega ali virusnega prenosa in transfuzijsko hemosiderozo. V splošnih priporočilih je transfuzija indicirana pri bolnikih s Hb < 70 g/l in načeloma ni potrebna pri tistih s Hb > 100 g/l. Natančnih navodil glede transfuzije eritrocitov pri vrednostih Hb od 70 do 100 g/l ni. V teh okoliščinah je transfuzija indicirana pri bolnikih s simptomatsko anemijo. Ob koncentracijah hemoglobina nad 100 g/l dajemo transfuzijo le bolnikom s kardiovaskularnimi boleznimi in dihalnimi obolenji ter bolnikom, starejšim od 65 let, ki anemijo slabo prenašajo. Po priporočilih NCCN (National Comprehensive Cancer Network), je nadomeščanje eritrocitov pri bolnikih s solidnimi tumorji, ki ne prejemajo sistemskega zdravljenja, indicirano zgolj pri simptomatski anemiji, ne glede na vrednost Hb. Transfuzija koncentriranih eritrocitov je pri asimptomatskih bolnikih na sistemskem zdravljenju praviloma indicirana pri vrednosti Hb pod 80 g/l in pri vseh simptomatskih bolnikih, pri katerih želimo hitro odpraviti težave zaradi anemije. Pri asimptomatskih bolnikih, ki ne potrebujejo takojšnjega ukrepanja, se lahko odločimo za opazovanje in transfuzijo ob razvoju simptomatike oz. za uvedbo EPA. EPA so po sedanjih priporočilih indicirani le pri bolnikih na sistemskem zdravljenju, pri katerih je cilj zdravljenja zazdravitev, ne pa ozdravitev maligne bolezni.

### Indikacije za uporabo ravnih dejavnikov za eritrocite

Eritropoetin je glikoproteinski hormon, ki nastaja predvsem v ledvicah in stimulira eritropoezo. Uvedba EPA je pri bolnikih z rakom zmanjšala potrebo po transfuzijah in pogostost hujših stopenj anemije ter izboljšala kakovost življenja. Žal pa so nekatere velike raziskave v zadnjih letih pokazale, da imajo bolniki, ki prejemajo EPA, značilno večje tveganje za razvoj trombotičnih zapletov in negativen vpliv na preživetje, kar je indikacije za uporabo zelo zožilo. Za zdaj ni znano, ali je slabše preživetje teh bolnikov posledica stimulacije rasti tumorskih celic ali pogostejših trombotičnih zapletov.

Po priporočilih NCCN je uvedba EPA pri bolnikih z rakom na sistemskem zdravljenju indicirana le pri tistih bolnikih, pri katerih je cilj zdravljenja zazdravitev, ne pa ozdravitev maligne bolezni. Pri teh bolnikih EPA uvedemo ob vrednosti Hb 90 do 100 g/l in z aplikacijami nadaljujemo do vrednosti Hb 120 g/l, pri čemer je treba odmerek ob porastu vrednosti Hb nad 110 g/l zmanjšati, ob porastu Hb nad 120 g/l pa ukiniti. EPA ukinemo tudi, če kljub ustreznemu nadomeščanju železa v 8 do 9 tednih ne dosežemo želenega porasta vrednosti Hb. Pred uvedbo je treba pri vsakem bolniku pretehtati pričakovane koristi in tveganje zdravljenja.

Pri vseh bolnikih je treba pred uvedbo EPA preveriti zaloge serumskega železa, TIBC in feritina. Bolniki, ki prejemajo EPA, pogosto potrebujejo dodatek železa, praviloma ga prejmejo v parenteralni obliki.

**Natančna priporočila za uporabo EPA pri bolnikih z rakom so objavljena v Onkologiji, december 2009, letnik XIII, št. 2, str. 106–109 (Humar M, Čufer T).**

### Viri

1. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
2. Rodgers GM, Becker PS, Bennett CL, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 536.
3. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.02\\_2009-09-15.xls](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.02_2009-09-15.xls).
4. Kocijančič A, Mrevlje, F. *Interna medicina*. 2. dopolnjena izdaja, Ljubljana, 1998.
5. Murphy MF, Wallington TB, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113(1): 24–31.
6. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist* 2009; 14 (Suppl 1): 43–56.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (10): 1011–23.
8. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005; 68 (Suppl 1): 3–11.
9. Humar M, Čufer T. Priporočila za uporabo ravnih dejavnikov za eritrocite pri sistemsko zdravljenih bolnikih z rakom. *Onkologija* 2009; letnik XIII (2): 106–9.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2. 2010.