

ANEMIJA PRI BOLNIKI Z RAKOM

Borut Štabuc

Kri bi lahko imenovali tekoče tkivo. V krvni plazmi (medcelična snov) prosto plavajo rdeče in bele krvne celice. Hemoglobin, ki prenaša kisik, daje rdečim krvnim celicam (eritrocitom) značilno rdečo barvo. Krvne celice nenehno odmirajo in nastajajo iz matičnih celic predvsem v kostnem mozgu. Matične celice z delitvijo ohranjajo svoje število, saj po delitvi ena celica ohrani lastnosti matične celice, druga pa dozori v zrelo krvno celico.

Pri zdravih osebah nastajajo rdeče krvne celice samo v kostnem mozgu, iz matične celice, usmerjene v rdečo celično vrsto. Pod vplivom citokina (eritropoetina) se dele in dozorevajo v eritroblaste. Eritroblasti so nezrele celice rdeče vrste. V kostnem mozgu se delijo in dozorevajo v retikulocite. Retikulociti prehajajo iz kostnega mozga v kri, kjer v dveh do treh dneh dozori v eritrocite. Življenjska doba eritrocitov je omejena na 120 dni. Ko ostare, jih fagocitirajo makrofagi, predvsem tisti v kostnem mozgu, vranici in jetrih. Nastajanje in odmiranje eritrocitov sta v ravnotežju. Če se zniža število eritrocitov in s tem tudi koncentracija hemoglobina v krvi, govorimo o anemiji. Zaradi manjše količine hemoglobina se zmanjša sposobnost krvi, da prenaša kisik do tkiv. Po vzrokih oziroma nastanku (patogenetska razvrstitev) razvrščamo anemije v:

1. anemije zaradi krvavitve,
2. anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov in
3. anemije zaradi hitrejšega in čezmernega razpada eritrocitov.

Po povprečnem volumnu eritrocitov (morfološka razvrstitev) razdelimo anemije v:

1. mikrocitne,
2. normocitne in v
3. makrocitne.

Naslov avtorja: doc. dr. Borut Štabuc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Anemijo ugotavljamo pri več kot 50% bolnikov z rakom. Ugotovimo jo lahko že ob diagnozi, ali pa kasneje, med zdravljenjem raka. Pri rakavih bolnikih je običajno več vzrokov za nastanek anemije. Nastane zaradi slabše prehrane, krvavitev, zmanjšanega nastajanja eritrocitov, okvare kostnega mozga zaradi zdravljenja s citostatiki in obsevanjem, tumorske infiltracije kostnega mozga, manjšega izločanja eritropoetina in povečanega odmiranja eritrocitov. Pri rakavih bolnikih razdelimo anemije v tri skupine:

1. anemije zaradi krvavitev,
2. anemije zaradi zmanjšanega nastajanja eritrocitov (hipoproliferativne) in
3. anemije zaradi povečanega razpada eritrocitov (hemolitične anemije) (tabela 1).

Tabela 1. Razdelitev anemij pri rakavih bolnikih

Anemije zaradi krvavitev

Anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov

- anemija zaradi pomanjkanja železa
- anemija pri kroničnih boleznih
- anemija zaradi zdravljenja s citostatiki in obsevanjem
- anemija zaradi zasevkov raka v kostnem mozgu
- nutritijska anemija

Anemije zaradi povečanega razpada eritrocitov

- avtoimuna hemolitična anemija
 - mikroangiopatska hemolitična anemija
 - hemolitična anemija zaradi toksičnega učinka citostatikov
-

Anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov (hipoproliferativne anemije)

1. Anemije zaradi pomanjkanja železa

Prikrite (okultne krvavitve) so skoraj vedno iz prebavil in sečil in so največkrat vzrok anemije, do katere pride zaradi pomanjkanja železa. Neredko je anemija prvi znak bolezni. Ugotovimo jo pri 30 do 80% bolnikov z rakom prebavil in pri 60 do 75% bolnikov z rakom sečil. Zaradi dolgotrajnih, neopaznih krvavitev iz tumorja bolnik neprestano izgublja železo, ki ga z običajno prehrano ne more nadomestiti. Pomanjkljiva absorbcija železa iz hrane je le redko edini vzrok tovrstne anemije, ki nastane po resekciji želodca ali pri bolnikih, ki nimajo dovolj želodčne kisline, pri katerih hrana pospešeno prehaja skozi tanko črevo, ki imajo vnetje želodčne in črevesne sluznice.

Anemija zaradi pomanjkanja železa nastane neopazno. Znaki, ki jih opažamo, so odvisni od stopnje anemije in od bolnikove starosti. Hitra utrujenost že ob lažjem fizičnem delu, tahikardija, tahipnoe in glavobol so prvi znaki, zaradi katerih bolnik pride k zdravniku. Pri kliničnem pregledu ugotovimo bledico vidnih sluznic in kože, pri dolgotrajni anemiji še ragade v ustnih kotih, atrofijo papil jezične sluznice in spremembe na nohtih, ki postanejo krhki in prečno brazdasti.

Pri laboratorijskem pregledu krvi (v krvni sliki) je anemija, do katere pride zaradi pomanjkanja železa, sprva še normocitna in normohromna, postopoma pa nastane mikrocitna hipohromna anemija, za katero sta značilna majhen volumen eritrocitov in zmanjšana količina hemoglobina v eritrocitih. Število levkocitov je v normalnem obsegu, število trombocitov je lahko rahlo zvišano. Serumska koncentracija železa in feritina (uskladiščeno železo) se zniža, zviša pa se serumska koncentracija transferina in celotna sposobnost vezave železa (TIBC).

Transferin je plazemska beljakovina, ki prenaša železo. Pri zdravem človeku je v povprečju 40% transferina nasičenega z železom. Sposobnost vezave železa in transferin imenujemo TIBC (Total Iron Binding Capacity). Ob vnetjih in tumorjih je koncentracija serumskega feritina lahko zvišana. Zato pri rakavih bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa pogosto, ob znižani serumski koncentraciji železa, ugotovimo normalno ali celo zvišano serumsko koncentracijo feritina (tabela 2).

Tabela 2. Značilnosti anemije, nastale zaradi pomanjkanja železa

PVE (MCV)	znižan
PHE (mch)	znižan
Serumsko železo	znižano
TIBC	zvišan
Feritin	znižan

PVE=MCV povprečni volumen eritrocitov,

PHE=MCH povprečna količina hemoglobina v eritrocitih,

TIBC= sposobnost vezave železa

Pri rakavih bolnikih z anemijo, nastalo zaradi pomanjkanja železa, je najbolj učinkovito zdravljenje anemije odstranitev tumorja. Transfuzije krvi takim bolnikom praviloma ne dajemo, dokler hematokrit ni nižji od 25% oziroma serumski hemoglobin nižji od 75 mmol/L. Transfuzijo dajemo anemičnim bolnikom pred operacijami, pred zdravljenjem s citostatiki in obsevanjem in pri hujših akutnih okužbah. Običajno zdravimo rakave bolnike s tovrstno anemijo s peroralnimi, redkeje s parenteralnimi pripravki železa.

2. Anemija pri kroničnih boleznih

Anemija pri kroničnih boleznih je ob anemiji, ki jo povzroča pomanjkanje železa, najbolj pogosta anemija pri rakavih bolnikih,

Običajno je blaga in se ne poslabšuje. Hematokrit je višji od 30%. Število belih krvnih celic je v normalnem obsegu. Ta anemija nastane zaradi povečanega razpada in zmanjšanega nastajanja eritrocitov. Skrajšana življenjska doba eritrocitov od 120 na 60 do 90 dni ni zadostna razlaga za nastanek anemije, saj jo kostni mozeg lahko nadomesti. Za nastanek anemije je najpomembnejše zmanjšano nastajanje eritrocitov v kostnem mozgu. Na to vpliva več dejavnikov, med katerimi je na prvem mestu motnja v sproščanju uskladiščenega železa. Železo se kopiči v makrofagih kostnega mozga. V serumu se znižata koncentracija železa in TIBC. Nastane hipokromna mikrocitna anemija, ki jo lahko zamenjamo z anemijo, nastalo zaradi pomanjkanja železa, in pričnemo zdraviti s pripravki železa. Ker je uskladiščenega železa dovolj, je feritin povišan in tako zdravljenje s pripravki železa neučinkovito. Drugi vzrok za anemijo je zmanjšano nastajanje eritropoetina, ali pa zmanjšana občutljivost matičnih celic na eritropoetin. Med drugimi dejavniki so za nastanek anemije pri kroničnih boleznih najpomembnejši citokini, kot so: interferon alfa, interferon beta in interferon gama, interlevkin-1 in tumorski nekrozni faktor. Ti citokini, ki nastajajo kot odgovor imunskega sistema na tumor, zavirajo eritropoezo, preprečujejo sproščanje železa iz makrofagov in eritropoetina iz ledvic, zmanjšajo občutljivost matičnih celic za eritropoetin in skrajšajo življenjsko dobo eritrocitov. Značilnosti anemije pri kroničnih boleznih so prikazane v tabeli 3.

Tabela 3. Značilnosti anemije pri kroničnih boleznih

PVE (MCV)	normalen (redkeje znižan)
PHE (MCH)	normalen (redkeje znižan)
Serumsko železo	znižano
TIBC	znižan
Feritin	zvišan
Eritropoetin	znižan (normalen)

PVE=MCV povprečni volumen eritrocitov,

PHE=MCH povprečna količina hemoglobina v eritrocitih,

TIBC= sposobnost vezave železa

Anemija se popravi in izgine po uspešnem zdravljenju raka. Zadnje klinične raziskave so pokazale, da s humanim rekombinantnim eritropoetinom lahko uspešno zdravimo tovrstno anemijo pri rakavih bolnikih. Zdravljenje z železom je neučinkovito. Za nadomestno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov se odločimo pri hujši anemiji.

3. Anemija zaradi zdravljenja s citostatiki in obsevanjem
Citostatiki zavirajo nastanek deoksiribonukleinske kisline, ribonukleinskih kislin in proteinov, potrebnih za rast in razvoj celice. Ker se krvne celice zelo hitro delijo in dozorevajo, so zelo občutljive za citostatike. Citostatiki ne okvarjajo zrelih celic, zato se anemija pojavi več tednov po začetku zdravljenja, saj je življenjska doba eritrocitov 120 dni.

Dva do štiri tedne po obsevanju, predvsem medenice in hrbtenice, lahko nastane anemija. Nastanek anemije je odvisen od velikosti obsevanega polja in od skupne obsevalne doze. Med obsevanjem nastajajo prosti radikali, ki okvarijo deoksiribonukleinsko kislino in druge sestavine kostnega mozga.

Pri bolnikih, zdravljenih s citostatiki in obsevanjem, je anemija pogosto združena z levkopenijo in trombocitopenijo. takrat

govorimo o pancitopeniji. Vzrok pancitopenije je okvara ali zmanjšanje števila matičnih celic v kostnem mozgu in njihovo okrnjeno dozorevanje. Taka anemija je navadno normocitna in normohromna. Lahko je mikrocitna, če gre za hkratno pomanjkanje železa in za motnjo v sproščanju železa, ali pa makrocitna, če bolnik nima dovolj folatov ali vitamina B-12. Zdravljenje moramo prekiniti. V nadaljnjem zdravljenju moramo zmanjšati doze zdravil.

4. Anemija zaradi zasevkov raka v kostnem mozgu

Anemija je lahko eden prvih znakov zasevkov v kosteh. Že majhno število tumorskih celic lahko okvari hematopoezo. Mehanizem, ki zavre nastanek hematopoeze, še ni poznan. Tumorske celice lahko okrnijo razvoj nezrelih celic, npr. eritroblastov, in/ali zmotijo izplavljanje krvnih celic iz kostnega mozga. Zasevke v kosteh oz. kostnem mozgu običajno spremljajo anemija, levkopenija in trombocitopenija. Število levkocitov in trombocitov je lahko normalno ali zvišano. V krvi pogosto najdemo nezrele rdeče krvne celice, različno velike eritrocite, kar imenujemo anizocitoza in nezrele bele krvne celice (blaste). Tako krvno sliko imenujemo levkoeritroblastna krvna slika. Pri asimptomatskem rakavem bolniku nam levkoeritroblasti zbudijo sum na tuberkulozo, glivične infekcije ali zasevke raka v kosteh.

Anemija se z uspešnim zdravljenjem rakave bolezni popravi. Zdravljenje anemije zaradi zasevkov raka v kostnem mozgu je simptomatsko, običajno s transfuzijami koncentriranih eritrocitov in s humanim rekombinantnim eritropoetinom.

5. Prehrambene (nutricijske) anemije

Pri rakavih bolnikih prihaja tako zaradi bolezni same kot zaradi zdravljenja pogosto do anoreksije in pomankljive absorpcije hranilnih snovi v prebavnem traku. Ker vnos beljakovin in vitaminov ni zadosten, se matične celice kostnega mozga ne morejo deliti in dozorevati. Čiste prehrambene anemije niso pogoste. Običajno so združene z drugimi vrstami anemij. Med

nutricijskimi anemijami pri rakavih bolnikih, predvsem pri tistih, ki smo jim odstranili želodec, je najpogostejša anemija zaradi pomanjkanja folatov in vitamina B-12, redkejša pa je anemija, ki nastane zaradi pomanjkanja beljakovin. Zaloga folatov in vitamina B-12 v našem telesu zadostuje za nekaj mesecev. Če jih iz različnih vzrokov (atrofični gastritis, bolezni tankega črevesa) ne moremo nadomestiti, se razvije megaloblastna anemija zaradi pomanjkanja vitamina B-12 (perniciozna anemija) in megaloblastna anemija zaradi pomanjkanja folatov.

Ob znakih anemije bolniki tožijo zaradi pekočega jezika, parestezij v spodnjih udih, motenj vida, pozabljivosti, razdražljivosti, prebavnih motenj idr. V krvni sliki je PVE običajno višji od 110 fl, PHE je nad 32 pg, PKHE (povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih) pa je v normalnem obsegu. Pri hujši anemiji je zmanjšano število levkocitov in trombocitov, v krvi pa najdemo nezrele bele krvne celice.

Megaloblastno anemijo zdravimo s paranteralnimi injekcijami vitamina B-12 ali s tabletami folne kisline.

Anemije zaradi povečanega razpada eritrocitov (hemolitične anemije)

1. Avtoimuna hemolitična anemija

Avtoimune hemolitične anemije (AHA) uvrščamo med ekstrakorpuskularne hemolitične anemije, saj je vzrok hemolize zunaj eritrocitov. Povečano razpadanje eritrocitov je posledica učinka avtoprotiteles na antigene lastnih eritrocitov. Glede na temperaturo, pri kateri se avtoprotitelesa vežejo na antigene eritrocitov, razlikujemo AHA s toplimi in AHA s hladnimi avtoprotitelesi. Topla protitelesa so največkrat iz skupine IgG; vežejo se z antigeni eritrocitov pri 37° C. Hladna protitelesa so običajno iz skupine IgM; ta se vežejo z antigeni pri nižji temperaturi. Prisotnost avtoprotiteles dokažemo s Coombsovim testom.

Simptomatska AHA nastane zaradi okužb z virusi (mikoplazma pneumonije, mononukleoza) in pri bolnikih z rakom, predvsem pri kronični limfatični levkemiji, limfomih, Hodgkinovi bolezni, redkeje pri napredujajočih solidnih tumorjih.

Glede na stopnjo hemolize je AHA lahko blaga ali huda. Prične se postopoma ali iznenada. Znaki anemije se običajno pojavijo vzporedno z osnovno boleznijo. Bolniki so subikterični in imajo povečano vranico.

V krvni sliki ugotovimo normocitno anemijo, ki je včasih zaradi povečanega števila retikulocitov nekoliko makrocitna. V razmazu krvi najdemo nepravilno oblikovane eritrocite (sferociti). Pri kronični AHA je število belih krvnih celic zmanjšano, pri akutnih AHA pa je število nevtrofilcev lahko povečano.

Prognosa bolnikov z AHA je odvisna od poteka osnovne bolezni. Pri rakavih bolnikih je slaba, saj se tudi po popolni remisiji anemija lahko ponovi, predvsem pri bolnikih s še vedno pozitivnim Coombsovim testom.

Najboljše zdravljenje AHA je zdravljenje osnovne bolezni. Kadar to ni mogoče, prihajajo v poštev načini zdravljenja:

1. z glukokortikoidi,
2. s splenektomijo,
3. z imunoglobulini,
4. s citostatiki.

Ker avtoprotitelesa učinkujejo tudi na antigene tujih eritrocitov, dajemo transfuzije opranih eritrocitov le pri zelo hudi anemiji.

2. Mikroangiopatska hemolitična anemija

Mikroangiopatska hemolitična anemija je najbolj pogosta pri bolnikih z adenokarcinomom želodca. Nekatere tumorske snovi lahko povzročijo diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC), ki okvari arteriole in kapilare. Pri obtoku skozi obolele žilice se odtrgajo delci membrane eritrocitov in eritrociti (shistociti) hitreje odmreje.

Mikroangiopatska hemolitična anemija nastane pri 4% bolnikov, zdravljenih z mitomicinom-C, zaradi neposrednega toksičnega učinka mitomicina na žilice. Anemija se zaradi okvare žilic v ledvicah pojavlja skupaj z uremijo in trombocitopenijo. Zdravljenje hemolitično-uremičnega sindroma zaradi mitomicina-C je običajno neučinkovito. Prognoza je odvisna od stopnje okvare ledvic.

Anemija je normocitna ali nekoliko makrocitna zaradi zvišanega števila retikulocitov. V krvnem razmazu najdemo številne shistocite. Zaradi povečanega razpada eritrocitov najdemo v urinu hemosiderin in hemoglobin. Pri DIK najdemo v serumu znižan nivo fibrinogena, podaljšan protrombinski in tromboplastinski čas in zvišano laktat dehidrogenazo (LDH).

Uspešno zdravljenje raka je najbolj učinkovit način zdravljenja mikroangiopatske hemolitične anemije.

3. Hemolitična anemija zaradi toksičnega učinka citostatikov
Nekateri citostatiki, npr. cisplatin, mitomicin, metotreksat in melfalan, lahko povzročijo imunsko hemolizo eritrocitov. Z vezavo citostatika na membrano eritrocita imunski sistem ne prepozna lastnih eritrocitov. Zato nastanejo protitelesa za zdravilo, ki je kot hapten vezano na eritrocitno membrano. Ko se protitelesa vežejo na hapten, nastane imunska hemoliza eritrocitov. Protitelesa so iz skupine IgG.

Hemoliza je včasih zelo huda in lahko ogroža bolnikovo življenje. Običajno je anemija normocitna. Coombsov test je pozitiven. Anemija mine, ko zdravljenje s citostatikom prekinemo oziroma ko se ves citostatik izloči iz telesa. Coombsov test postane sčasoma negativen. Zdravljenje z glukokortikoidi je učinkovito.

Literatura

1. Cozma g, ed. *Abstract on rHUEPO from the International Society of Hematology*. Cancum, 1994.
2. Bohinjec J. *Temelji klinične hematologije*. Ljubljana: Dopolna delavska univerza Univerzum 1983.
3. Petersdorf RG, Raymond DA, Braunwald E. In: *Harrison's Principles of internal medicine*. 10th ed. New York: McGraw-Hill 1983: 1848-94.
4. *Product Information: Epogen(R), epoetin alfa*. Amgen, Inc, Thousand Oaks, 1989.
5. *Product Information: Procrit(R), epoetin alpha*. Ortho Biotech, Raritan, 1991.
6. Wallerstein RO, Deisseroth AB. *Use of blood and blood products*. In: DeVita VT JR, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 2262-74.