

Bölüm 8

KANSER HASTALARINDA ANEMİYE YAKLAŞIM

Fevzi Coşkun SÖKMEN¹

GİRİŞ

Kanser hastalarında anemi hem tanı anında hemde tedavi sırasında oldukça sık karşılan bir bulgudur. Kanser hastalarına uygulanan kemoterapi, radyoterapi gibi tedaviler, yapılan cerrahi, hastalığın süresi ve evresine göre anemi görülme sıklığı değişkenlik gösterir. Anemide ensık yakınma halsizliktir. Kanser hastalarında anemi olması yaşam kalitesini etkilediği gibi aynı zamanda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Anemi nedeniyle oluşan hipoksi tümörde anjiogenezin uyarılmasına ve tedaviye direnç gelişmesine neden olabilmektedir^(1,2).

Kanser hastalarında anemi nedenleri genellikle multifaktöriyeldir⁽³⁾. Alta yatan kanama, hemoliz, nutrisyonel yetersizlik, herediter hastalıklar, renal yetmezlik, hormonal disfonksiyonlar gibi durumların biri veya birkaçı anemiye neden olabilir^(4,5). Kanser hastalığı birçok yolla anemiye direkt sebep olabildiği gibi mevcut aneminin alevlenmesine neden olabilir⁽⁶⁾. Kanser hücreleri kemik iliğini direkt infiltre ederek hematopoezi baskılayabilir. Kanser hücrelerinden salınan sitokinler kırmızı kan hücresi üretiminin azalmasına veya bu hücrelerin ömürlerinin kılmasına neden olabilir. Kronik kan kaybı mevcut anemiye artırabildiği gibi aneminin direkt nedeninde olabilir. Hastalığa bağlı iştahsızlık ve bunun sonucunda görülen beslenme bozuklukları da diğer anemi yapabilecek sebeplerdir. Kanser hastalarında anemi tanı anında oldukça sık görülen bir durumdur, özellikle akciğer kanserli hastalarda oldukça sık görülür^(7,8,9).

Birçok kemoterapi ajanı kemik iliğinde myelosüpresyon yaparak anemiye neden olur veya anemiye katkıda bulunur⁽¹⁰⁾. Kemoterapotik ajanlar kemik iliğinde direkt kırmızı kan hücrelerinin prekürsörlerinin üretiminin bozulmasına neden olarak anemiye neden olabilir. Platin içeren ajanlar gibi nefrotoksik etkisi olan ilaçlar böbrekte eritropoetin üreminin azalmasına neden olabilir⁽¹¹⁾. İskelet sistemine radyoterapi tedavisinde hematolojik yan etkilere neden olabilir⁽¹²⁾. Onkolojide yeni tedavi ajanları olarak kullanılmaya başlanan immünoterapiler de anemiye neden olabilir. İmmünoterapilerin hangi mekanizma ile anemi yaptıkları ile ilgili

¹ Ankara Onkoloji EAH, İç Hastalıkları

yoksa primer hematolojik hastalık kabul edilir. Neden olabilecek sekonder nedenler Kronik Lenfositik Lösemi, Parvovirüs B19 enfeksiyonu, lenfoproliferatif hastalıklar, myelodisplastik sendrom, timoma, otoimmün ve kollajen doku hastalıkları, solid tümörler, rekombinant insan eritropoetin kullanımına bağlı antikor gelişimi, ilaçlar sayılabilir. Solid tümörlerden ensik timoma, meme kanseri, renal hücreli karsinom, küçük hücre dışı akciğer kanserinde görülebilir ^(35,36).

APLASTİK ANEMİ

Aplastik anemi kemik iliğinde CD34 pozitif kök hücrelerin ilaçlar, radyasyon, benzen, virüsler gibi etkenlere maruz kalması sonucu azalmasıyla karektezide bir hastalıktır. Vakaların çoğunda etyolojik neden saptanamaz ve idiopatik aplastik anemi şeklinde adlandırılır. Aplastik anemide periferik kanda pansitopeni vardır. Kemik iliğinde hematopoetik dokunun yerini bağ doku ile yer değiştirmiştir. Onkoloji hastalarında kullanılan kemoterapotik ilaçlar aplastik anemiye neden olabilir. Alkilleyici ajanlar (busulfan, melfalan, siklofosamid), vinkristin, vinblastin, daunorubisin, adriamisin ensik neden olabilecek ajanlardır. Bu ajanlar hematopoetik hücrelerde DNA hasarına neden olurlar. Aplastik anemiye neden olabilecek bir diğer etken radyasyondur. Yüksek doz radyasyon kemik iliğinde depresyona neden olur. Düşük doz radyasyonun neden olduğu kemik iliği süpresyonu geçici olabilir ancak yüksek doz radyasyon aplastik anemiye neden olabilir^(37,38). Aplatik anemide normokrom normositer veya hafif makrositer anemi, lökopeni ve trombositopeni görülür. Retikülositopeni vardır. Kemik iliği aspirasyonunda granülositer seri, eritroid seri ve megakayositlerin azaldığı, lenfosit, plasmosit ve makrofajların hakim olduğu görülür. Bu hücrelerin artışları mutlak artıştan ziyade diğer serilerin azalmasından kaynaklı göreceli bir artıştır. Kesin tanı için kemik iliği biopsisi gereklidir.

KAYNAKÇA

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalenceandoutcomes of anemia in cancer: a systematicreview of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:11S-26S. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
2. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer: pathophysiologyand treatment. *CancerTreatRev.* 2000;26(4):303-311. doi:10.1053/ctrv.2000.0181.
3. Gilreath JA, Stenejem DD, Rodgers GM. Diagnosisand treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol.* 2014;89(2):203-212. doi:10.1002/ajh.23628.
4. Schwartz RN. Anemia in patientswith cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J HealthSystPharm.* 2007;64(3 Suppl 2):S5-S30. doi:10.2146/ajhp060601.
5. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia?. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1022-1024. doi:10.1200/JCO.2007.15.3874.
6. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess.* 2007;11(13):1-iv. doi:10.3310/hta11130.

7. Xu H, Xu L, Page JH, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013. *Clin Epidemiol*. 2016;8:61-71. Published 2016 Apr 18. doi:10.2147/CLEP.S89480.
8. Moullet I, Salles G, Ketterer N, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1998;9(10):1109-1115. doi:10.1023/a:100.849.8705032.
9. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-2306. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019.
10. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment [published correction appears in *J Natl Cancer Inst* 2000 Mar 15;92(6):497]. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(19):1616-1634. doi:10.1093/jnci/91.19.1616.
11. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess*. 2007;11(13):1-iv. doi:10.3310/hta11130.
12. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, et al. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiot her Oncol*. 1998;48(1):23-27. doi:10.1016/s0167-8140(98)00024-3.
13. May MB, Glode A. Blinatumomab: A novel, bispecific, T-cell engaging antibody. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016;73(1):e6-e13. doi:10.2146/ajhp150134.
14. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2092-2099. doi:10.1200/JCO.2014.60.0379.
15. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;103:7-16. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.129.
16. Delaney N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6(1):e48-e57. doi:10.1016/S2352-3026(18)30175-3.
17. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-2306. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019.
18. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Bennett CL, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(6):536-564. doi:10.6004/jnccn.2008.0042.
19. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev*. 2014;28(2):41-47. doi:10.1016/j.blre.2013.12.003.
20. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):203-212. doi:10.1002/ajh.23628.
21. Reid TJ 3rd, Stamm CP, Dunning DM, et al. Iron malabsorption in a patient with large cell lymphoma involving the duodenum. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(10):1478-1481.
22. Kimber C, Patterson JF, Weintraub LR. The pathogenesis of iron deficiency anemia following partial gastrectomy. A study of iron balance. *JAMA*. 1967;202(10):935-938.
23. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol*. 2004;76(1):92-93. doi:10.1002/ajh.20046.
24. Sandeep, Sharma P, Ahluwalia J, et al. Primary bone marrow T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a diagnostic challenge. *Hematology*. 2013;18(2):85-88. doi:10.1179/160.784.5412Y.000.000.0037
25. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):195-205. doi:10.1097/MD.0b013e318.260.3598
26. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1992;29(1):3-12.
27. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-1023. doi:10.1056/NEJMra041809
28. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev*. 2002;16(2):87-96. doi:10.1054/blre.2002.0193

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları

29. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):500-510. doi:10.1038/nri3863
30. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-4761. doi:10.1182/blood-2010-05-286260
31. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease [published correction appears in *Semin Hematol*. 2014 Apr;51(2):e1]. *Semin Hematol*. 2013;50(3):232-238. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.006
32. Talley RW, Vaitkevicius VK. Megaloblastosis produced by a cytosine antagonist, 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Blood*. 1963;21:352-362.
33. Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic change. *Clin Haematol*. 1980;9(3):587-606.
34. Kumar M, Sharma P, Lall M, et al. Therapy-related MDS: the importance of repeating cytogenetics and immunophenotyping in 'relapsed' AML. *J Hematopathol*. 2013;6:207-11
35. Young NS. Pure red cell aplasia. *Williams Hematology* Eight ed. McGraw-Hill Companies. Ed. Kaushansky K et al 2010, 485-493.
36. Dessypris EN, Lipton JM. Red cell aplasia. *Wintrobe's Clinical Hematology* 12th ed. Lippincott Williams and Wilkins Ed. Greer JP et al. 2009, 1196-1211.
37. Williams DM, Eds. G Rlee, Foerster J: Pancytopenia, aplastic anemia and pure red cell aplasia. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Volume 1, 1999; p: 1449-484.
38. Knospe WH, Crosby WH. Aplastic anaemia: a disorder of the bone-marrow sinusoidal microcirculation rather than stem-cell failure?. *Lancet*. 1971;1(7688):20-22. doi:10.1016/s0140-6736(71)80009-0