

## Bölüm 14

# KANSER HASTALARINDA ANEMİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ YÖNETİMİ

Nurettin AY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Anemi Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre: hemoglobinin (Hb), 15 yaşın üstünde erkekte 13g/dl'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dl' nin, gebelerde ise 11 g/ dl'nin altı olarak tanımlanır<sup>(1)</sup>. Anemi sıklıkla yorgunluk, fiziksel fonksiyon bozukluğu ve düşük yaşam kalitesi (QoL) ile ilişkilidir<sup>(2)</sup>. Anemi, malignitenin bir belirtisi olsa da, hastanın antineoplastik tedavisinin veya hastalığı ilerlemesinin bir sonucu olabilir. Anemi sıklıkla kanserin seyrini zorlaştırır<sup>(3)</sup>. Anemi, tümör rekürrensi olan hastalarda, ileri bir hastalık evresinde (yani erken evre kolon tümörü olan hastaların% 40'ından ileri evreli hastaların yaklaşık% 80'ine kadar) ve antitümöral tedavi(örn. Sitarabin, metotreksat, antrasiklinler, etoposid ve hidroksiüre) görenlerde daha sık görülür. Ayrıca prevalansı kanser tipine göre değişir ve multipl miyelom ve lenfoma gibi hematolojik malignitesi olan hastalarda daha yüksektir. Solid tümörler arasında akciğer ve meme tümörleri en yüksek anemi görülme sıklığı ve ardından jinekolojik ve gastrointestinal maligniteler bildirilmiştir<sup>(4)</sup>.

Kanserdeki anemi genel olarak hipoproliferatif anemi, hemolitik anemi, çeşitli etiyojoloji anemisi ve etiyojolojisi belirsiz anemi olmak üzere dört ana kategoride sınıflandırılabilir (tablo 1)<sup>(5)</sup>.

### HİPOPROLİFERATİF ANEMİ

#### Kronik Hastalık/enflamasyon Anemisi

Kanser hastalarında en fazla görülen anemidir. Vakaların çoğunu solid tümörler oluşturur. Kanser hastalarında fonksiyonel veya mutlak demir eksikliği olabilir (sırasıyla FID veya ID). FID en sık görülür ve demir depolarının görünüşte yeterli olduğu bir durumu temsil eder, ancak eritropoez için yetersiz demir kaynağı vardır. FID, esas olarak karaciğerde hepcidin sentezini upregüle eden, kansere bağlı pro-enflamatuar sitokinlerin (örn. IL-6, IL-1, TNF-alfa ve interferon-gama) salınmasına bağlıdır. Hecpidin, sistemik demir homeostazının merkezi regülatörünü temsil eden küçük bir peptid hormondur. Ferroportini inhibe ederek ve böylece yaşlanan eritrositlerin, diyetten demir emiliminde yer alan duodenal enterositlerinin ve hepatositlerin demir depolarının geri dönüşümüne katılan makrofajlardan plazmaya demir akışını azaltarak etki eder. FID, kanser de dahil olmak üzere kronik hastalık anemisine en büyük katkıda bulunanlardan biridir<sup>(6-8)</sup>. Kronik hastalık anemindeki anemi çoğunlukla normositik ve normokromik olmakla birlikte, periferik kan yaymasında hipokromik mikrositik eritrositler ortaya çıkmaktadır. Diğer bulgular şunları içerir.

- Kemik iliği makrofajlarında bol miktarda demir depoları (eşlik eden kan kaybı meydana gelmedikçe) bulunur. Bu olmasa da, sideroblastların sayısı azalmıştır.

<sup>1</sup> Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye kliniği, Dahiliye Uzmanı, dr.nurettinay@gmail.com

**Tablo 5. MDS'li hastalarda anemi tedavisi****ESA tedavisi ne zaman düşünülmelidir?**

MDS hastalarında aneminin, semptomatik anemi, Hb <10 g / dL, düşük ila orta-1 riskli Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS) veya çok düşük ila orta risk (IPSS-R), ayda iki RBC transfüzyonu olan ve / veya serum EPO <500 IU / L bir ESA ile tedavisi düşünülmelidir. [I, A].

**ESA hangi dozlarda verilmelidir?**

ESA'lar haftalık sabit dozlar halinde, başlangıç dozu 30 000-80 000 IU aralığında rekombinant insan EPO'su (epoetin teta başlangıç dozu 20 000 IU) veya 300 mg darbepoetin alfa subkütan tedavi şeklinde verilmelidir [I, A].

**ESA tedavisine cevap vermeyen MDS hastaları nasıl tedavi edilmelidir?**

8-12 hafta sonra ESA tedavisine cevap vermeyen hastalarda, 2-3 dozda verilen 300 mg / haftada G-CSF eklenmelidir. RBC transfüzyonları veya araştırma amaçlı tıbbi ürünler 5q delesyonu olmayan hastalarda ve 5q delesyonu alan hastalarda lenalidomid ikinci basamak tedavi olarak kabul edilmelidir [I, A].

**Transfüzyona bağımlı anemik MDS hastaları nasıl tedavi edilmelidir?**

Ayda 2 veya daha fazla RBC transfüzyonu gerektiren hastalar, bir araştırma ajanı ile tedavi veya 5q delesyonu yoksa RBC transfüzyonuyla destek tedavisi veya 5q delesyonu varsa lenalidomid için destek olarak düşünülmelidir [I, A].

**NOT:** (ESA'ların tümü MDS'li hastalarda kullanım için EMA onaylı değildir. Epoetin alfa, serum EPO'su düşük (<200 IU / mL) düşük veya orta-1 riskli primer MDS'li erişkinlerde semptomatik aneminin (hemoglobin konsantrasyonu 10 g / dL) tedavisi için EMA ile gösterilir)

**MDS'li Hastalarda Anemi Yönetimi**

Özellikle, MDS ile ilişkili aneminin yönetimi, solid tümörler veya multipl miyelom veya lenfomalar gibi diğer hematolojik maligniteler için yukarıdaki önerilerden birkaç yönden farklıdır (**Tablo 5**). Birçok MDS hastası, etkisiz eritropoez artı düzenli RBC transfüzyonları nedeniyle normal veya hatta artmış demir depolarında bulunur ve aşırı demir yükünü azaltmak için demir şelasyonu gerekebilir.

EMA, Avrupa İlaç Ajansı; EPO, eritropoietin; ESA, eritropoez uyarıcı ajan; G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör; Hb, hemoglobin; IPSS, Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi; IPSS-R, revize edilmiş Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi; MDS, miyelodisplastik sendrom; RBC, kırmızı kan hücresi

**KAYNAKLAR**

1. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Bennett CL, et al. Cancer and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6:536
2. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. Br J Cancer 2001; 84(Suppl 1): 31-37.
3. Ludwig H, Muldur E, Endler G, Hubl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. Ann Oncol 2013; 24: 1886-1892
4. Grotto, H.Z. Anaemia of cancer: An overview of mechanisms involved in its pathogenesis. Med. Oncol. 2008, 25, 12-21
5. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer 2001;
6. Nemeth, E.; Rivera, S.; Gabayan, V.; Keller, C.; Taudorf, S.; Pedersen, B.K.; Ganz, T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J. Clin. Investig. 2004, 113, 1271-1276.
7. Ganz, T.; Nemeth, E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. Nat. Rev. Immunol. 2015, 15, 500-510.
8. Goodnough, L.T.; Nemeth, E.; Ganz, T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood 2010, 116, 4754-4761
9. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. Semin Hematol 2013; 50:232
10. Talley RW, Vaitkevicius VK. Megaloblastosis produced by a cytosine antagonist, 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. Blood 1963;21:352-62.
11. Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic change. Clin Haematol. 1980;9:587-606
12. Kumar M, Sharma P, Lall M, Kumar L, Bhargava M. Therapy-related MDS: the importance of repeating cytogenetics and immunophenotyping in 'relapsed' AML. J Hematopathol. 2013;6:207-11
13. Sandeep, Sharma P, Ahluwalia J, Sachdeva MU, Varma N, Malhotra P, et al. Primary bone marrow T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a diagnostic challenge. Hematology 2013;18:85-8
14. Reid TJ 3rd, Stamm CP, Dunning DM, Redmond J 3rd. Iron malabsorption in a patient with large cell lymphoma involving the duodenum. Am J Gastroenterol 1992; 87:1478.

15. Kimber C, Patterson JF, Weintraub LR. The pathogenesis of iron deficiency anemia following partial gastrectomy. A study of iron balance. *JAMA* 1967; 202:935.
16. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 1996; 87:4831.
17. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood* 2000; 96:1184.
18. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine* 2012;91:195–205.
19. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 1998; 13:16.
20. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4834.
21. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1992; 29:3.
22. Gonzalez H, Leblond V, Azar N, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. *Hematol Cell Ther* 1998; 40:113.
23. Steensma DP, Gibbons RJ, Higgs DR. Acquired alpha-thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies. *Blood* 2005;105:443–52.
24. Anoop P, Roohi S. Acquired alpha thalassemia associated with erythroleukemia. *Am J Hematol*. 2014;89:114
25. Bowdler AJ. Splenomegaly and hypersplenism. *Clin Haematol*. 1983;12:467–88.
26. Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol*. 2011;29:100–6.
27. Celkan T, Berrak S, Kazanci E, Ozyürek E, Unal S, Uçar C, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *Turk J Pediatr*. 2009;51:207–13.
28. de Swart L, Smith A, Johnston TW et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol* 2015; 170: 372–383.
29. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v244–v247
30. Aapro M. An update on twenty years of anemia management with erythropoiesis-stimulating agents in nephrology and oncology/hematology. *Oncologist* 2009; 14(Suppl 1): 1–5.
31. Tonia T, Mettler A, Robert N et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
32. Bohlius J, Tonia T, Nußesch E et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014; 111: 33–45
33. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer* 2009; 101: 1961–1971.
34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy (including review of TA142). [www.nice.org.uk/guidance/ta323](http://www.nice.org.uk/guidance/ta323) (23 February 2015, date last accessed).
35. Swift S, Ellison AR, Kassner P et al. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010; 115: 4254–4263.
36. Brown WM, Maxwell P, Graham AN et al. Erythropoietin receptor expression in non-small cell lung carcinoma: a question of antibody specificity. *Stem Cells* 2007; 25: 718–722.
37. Elliott S, Busse L, McCaffery I et al. Identification of a sensitive antierythropoietin receptor monoclonal antibody allows detection of low levels of EpoR in cells. *J Immunol Methods* 2010; 352: 126–139.
38. Elliott S, Swift S, Busse L et al. Epo receptors are not detectable in primary human tumor tissue samples. *PLoS One* 2013; 8: e68083.
39. Elliott S, Sinclair A, Collins H et al. Progress in detecting cell-surface protein receptors: the erythropoietin receptor example. *Ann Hematol* 2014; 93: 181–192.
40. Mandala` M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl 6): vi85–vi92.
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease – v.1.2017, 2017; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf) (18 October 2017, date last accessed).
42. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33: 654–656.
43. Henry DH, Dahl NV, Auerbach MA. Thrombocytosis and venous thromboembolism in cancer patients with chemotherapy induced anemia may be related to ESA induced iron restricted erythropoiesis and reversed by administration of IV iron. *Am J Hematol* 2012; 87: 308–310.
44. Hedenus M, Birgegård G, Nasma`n P et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21: 627–632.
45. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferrous gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 231–242.

46. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619–1625.
47. Bailie GR, Hořrl WH, Verhoef JJ. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Arzneimittelforschung* 2011; 61: 267–275.
48. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines2013; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf) (22 February 2015, date last accessed).
49. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD002042.
50. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014; 127: 124–131.
51. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2014; 311: 1317–1326.
52. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011; 16(Suppl 3): 3–11.
53. Upile T, Jerjes W, Mahil J et al. Blood product transfusion and cancer prognosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; 7: 656–661.