

Solid Tümörlü Hastalarda Kemoterapi İlişkili Anemi

CHEMOTHERAPY ASSOCIATED ANEMIA IN PATIENTS WITH SOLID TUMOR

*Dr. Hasan Şenol COŞKUN, **Dr. Ozan YILMAZ, **Dr. Osman AYDIN, ***Dr. Güçhan ALANOĞLU, **Dr. Mehmet ŞAHİN, ****Dr. Özlem ER, *****Dr. İnci Ergürhan İLHAN

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Isparta

**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Isparta

****Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

*****Süleyman Demirel Üniversitesi Zehra Ulusoy Onkoloji Merkezi, Isparta

ÖZET

Kemoterapi ilişkili anemi, geç ortaya çıkan bir toksisite şeklidir. Kemoterapisini tamamlayan 82 hastada kemoterapi ilişkili anemi incelendi. Hastalar, fluorourasil (FU) 29 hasta (%35.4), antrasiklin 28 hasta (%34.1), sisplatin 17 hasta (%20.7) ve taksan 8 hasta (%9.8) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ortanca yaş 59 yılıdır (sınırlar 35-80). Kırk hasta (%48.8) kadın, 42 hasta (%51.2) erkekti. Hasta özellikleri gruplar arasında benzerdi. Kemoterapi öncesi ortanca hemoglobin (Hb) değeri 12.3 g/dl (8.8-16.7) ve ortanca hematokrit seviyesi %36.5'tu (%27.7-49.1). Kemoterapi öncesi ortanca Hb seviyesi 4 grup için benzerdi. Hastaların kemoterapi sonrası ortanca Hb miktarları 11.5 g/dl olarak bulundu. Kemoterapi öncesi ve sonrası fark, tüm hastalar için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hb değişimi tüm gruplarda görülmekle beraber, sisplatin ve antrasiklin grubunda istatistiksel olarak anlamlı, fluorourasil ve taksan grubunda anlamsız olarak bulundu. Hb miktarı 11.0 gr/dl altında olan hasta sayısı kemoterapi öncesinde 17 hasta (%20.7) iken, kemoterapi sonrası 31 hastaya (%37.8) ulaştı. Kemoterapi ilişkili anemi özellikle sisplatin içeren kemoterapide sık görülen bir yan etkidir.

Anahtar kelimeler: Kemoterapi, anemi, sisplatin

SUMMARY

Chemotherapy induced anemia is delayed toxicities of chemotherapy. Chemotherapy associated anemia was studied in eighty two patients. Patients divided 4 groups according to dominate chemotherapy drugs as follows fluorouracil (FU) 29 patients (35.4%), anthracycline 28 (34.1%), cisplatin 17 (20.7%), and taxane (9.8%). Median age was 59 years (range 35-80). Forty patients (48.8%) were female, 42 (51.2%) male. Patient's characteristics were similar between groups. The median hemoglobin (Hb) level before chemotherapy was 12.3g/dl (8.8-16.7) and the median haematocrit level was %36.5 (%27.7-49.1). The median Hb levels, before chemotherapy, were similar between the four groups. Patients had median 11.5 g/dl Hb level after chemotherapy. The difference between the Hb levels before and after chemotherapy was statistically significant ($p=0.001$). The decrease in Hb levels was statistically significant in the cisplatin and anthracycline groups but it was not significant in the FU and taxane groups. Seventeen patients (20.7%) had Hb levels under the 11.0 gr/dl before chemotherapy and this proportion was increased to 31 patients (%37.8) after chemotherapy. Chemotherapy associated anemia is frequently and especially accompanies the protocols including cisplatin.

Key Words: Chemotherapy, anemia, cisplatin

GİRİŞ

Anemi yeterli doku oksijenasyonunu sürdürmek için gerekli olan eritrosit sayısının veya hemoglobin düzeyinin eksikliğidir. Kanserli hastalar-

da aneminin şiddeti hastalığın derecesine ve anti-kanser tedavinin yoğunluğuna bağlıdır. Tedaviye bağlı toksisitenin ölçümünde en sık kullanılan iki kriter WHO (World Health Organization) ve NCI (National Cancer Institute) tarafından belirlenmiş

olan toksisite kriterleridir.

Anemi kanser hastalarında çok yaygın görülen bir komplikasyondur. Kanserli hastaların yaklaşık yarısı anemiktir⁽¹⁾. Aneminin insidansı ve şiddeti tümörün tipine bağlı olduğu kadar hastalığın evresine, yaşa, altta yatan bir enfeksiyonun varlığına ve kemoterapinin tipine de bağlıdır⁽²⁾. Metastatik kemik hastalığı ve multiple myelom aneminin en sık görüldüğü hastalıklardır^(1,3).

Ayrıca aneminin insidansı hastalara kemoterapi başlandığında artar⁽⁴⁾. Groopman ve Itri tarafından yayınlanmış bir çalışmada Hodgkin hastalığı ve Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda kullanılan standart kombine tedavilerin çoğunun anemiye sebep olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Yapılmış başka çalışmalarda kemoterapi uygulanan hastalarda hafif anemi insidansının %70 (Hb <12g/dl) ve orta derce anemi insidansının %30'a (Hb =8.0-10.5 g/dl) ulaştığı görülmüştür⁽⁴⁾.

Solid tümörlü hastalarda, özellikle platin derivelere içeren rejimlerin ve yüksek dozda kemoterapi uygulamalarının artışı ile, anemi (Hb <11g/dl) görülme oranı artar. İleri evre over veya mesane kanserli hastalarda sisplatin ile birlikte doksorubisinin kullanılması ile kan transfüzyonu gerektirecek seviyede ciddi hipoproliferatif anemi ortaya çıkmaktadır⁽⁷⁾.

Aneminin varlığı kanserli hastalara yaşam kalitelerini ciddi bir şekilde kötüleştirir ve yaşam sürelerini etkileyebilir. Bu yüzden kanserli hastalarda anemi tedavi etmek için akılcı ve etkili bir tedavi protokolü izlenmelidir. Bu güne kadar kanserli hastalarda anemi tedavi için genellikle kan transfüzyonları kullanılmıştır. Ancak günümüzde aneminin tedavisinde eritropoietin-alfanın etkinliği hakkında yayınlanmış birçok çalışma vardır⁽⁸⁾.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada anemi ile kemoterapinin ilişkisinin ortaya çıkarılması amaçlandı. Çalışmaya Eylül 2002 ile Haziran 2003 tarihleri arasında kemoterapi alan ve tedavileri tamamlanan 82 hasta alındı. Olgular sadece ilk sıra tedavilerinde çalışma için değerlendirildi. Hastalar tedavi şemalarına göre; fluorourasil, sisplatin, antrasiklin, ve taksan temelli kemoterapiler olmak üzere 4 üst kategoride gruplandırıldı. Tüm hastalar kombine kemoterapi almaktaydı. Fluorourasil grubunda 29 hasta, antrasiklin grubunda 28 hasta, sisplatin grubunda 17 hasta ve taksan grubunda 8 hasta vardı. Hasta bu ilaçlardan birden çoğunu kombine olarak aldıysa, çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tam kan incelemeleri her kür öncesinde rutin tam kan laboratuvarlarında yapıldı. Tam kan sayımında 22 parametre olarak çalışıldı. Tüm analizler kemoterapi uygulandığı anda yapıldı. Kan transfüzyonu almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analiz non parametrik testlerle bağımlı gruplar arasında yapıldı.

BULGULAR

Toplam 82 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 40'ı kadın (%48.8), 42'si erkekti (%51.2). Yaş dağılımı 35 ile 80 arasında değişmekte ve ortalama hasta yaşı 59 yıldı. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunu meme, kolorektal ve akciğer kanserli hastalar oluşturmuyordu (Tablo 1).

Hastalar 1 ile 6 kür arasında ortalama 4 kür kemoterapi aldılar. Kemoterapi başlangıcında hastaların ortalama hemoglobin seviyesi 12.3 g/dl (8.8-16.7) ve ortalama hematokrit seviyeleri %36.5 (27.7-49.1) olarak ölçüldü. Hemoglobin seviyelerinde tedavi başlangıcında kemoterapi grupları arasında anlamlı fark yoktu. Tüm hastalarda hemoglobin seviyeleri kemoterapi bitiminde ortalama 11.5 g/dl (7.3-15.5) olarak düşük bulundu. Tüm hastalar için kemoterapi öncesi ve sonrası hemoglobin seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Hemoglobin seviyelerindeki düşme tüm tedavi gruplarında görülmekle beraber en belirgin düşüklük sisplatin grubunda saptandı (Tablo 2). Tedavi gruplarında sisplatin ve

Hasta sayısı	82
Kadın	40 (%48.8)
Erkek	42 (%51.2)
Yaş (ortalama ve sınırlar)	59 (35-80)
Tanı	
Meme kanseri	22 (%26.8)
Kolorektal kanser	16 (%19.5)
Akciğer kanseri	12 (%14.6)
Lenfoma	9 (%11.0)
Mide kanseri	7 (%8.5)
Primeri bilinmeyen	4 (%4.9)
Diğer	12 (%14.7)
Tedavi amacı	
Adjuvan kemoterapi	27 (%32.9)
Primer kemoterapi	55 (%67.1)

Tablo 2. Kemoterapi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası ortanca hemoglobin seviyeleri (gr/dl)				
	FU	Antrasiklin	Sisplatin	Taksan
Tedavi Öncesi	12.6 (10.1-14.9)	12.0 (8.8-15.6)	12.7 (10.1-16.7)	12.1 (11.8-13.3)
Tedavi Sonrası	11.8 (8.3-15.5)	11.5 (9.5-15.2)	10.2 (7.3-12.7)	11.6 (9.0-13.8)
P değeri	0.08	0.02	0.002	0.26
FU: Fluorourasil				

antrasiklin grubunda hemoglobin seviyelerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı, fluorourasil ve taksan grubunda ise anlamsız olarak bulundu (Tablo 2, Şekil 1 ve 2). Hastaların 17'sinde (%20.7) kemoterapi başlangıcında hemoglobin seviyeleri 11.0 g/dl'nin altında iken kemoterapi bitiminde bu sayı 31'e (%37.8) çıkmıştı.

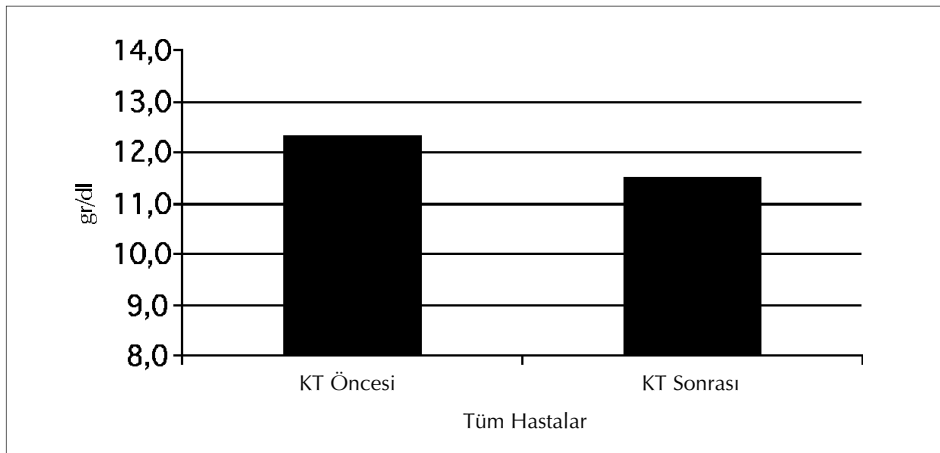
TARTIŞMA

Kanserli hastalarda kronik anemi çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla oluşur. Kemik iliğindeki eritroid progenitor hücrelerin miktarındaki azalma sonucunda eritropoietin stimülasyonuna eritroid öncüllerinin yanıtı azalır. İnflamatuar sitokinler artar (IFN-, IL-1, TNF), eritropoez baskılanır ve eritropoietin yanıtı azalır. Aynı zamanda retikulo-endotelyal sistemde demir retansiyonu artar ve böbreklerde hipoksiye bağlı eritropoietin üretimi düşer^(9,10). Doku hipoksisine eritropoietin yanıtı çoğunlukla azalmıştır, yani serum eritropoietin seviyesi aneminin derecesi ile uyumsuz olarak düşüktür. Kronik anemi ayrıca nefrotoksik kemoterapi

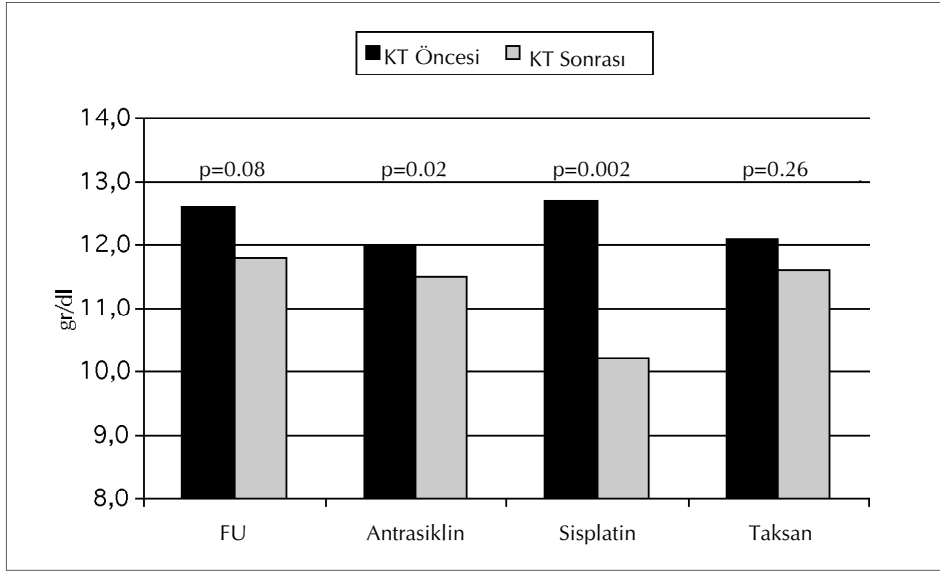
ile de oluşabilir^(2,5,6).

Sisplatin çok farklı tümörlerin tedavisinde kullanılabilen kemoterapi ilacıdır. Sisplatin içeren sitotoksik kemoterapi rejimlerini alan hastalarda anemi, sık görülen bir yan etkidir. Bu hastaların çoğunda belli aralıklarla kan transfüzyonu ihtiyacı ortaya çıkar^(10,11). Sisplatine bağlı anemi kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi normokrom normositer karakterde, hipoproliferatif bir anemidir ve retikülosit sayısı düşüktür⁽¹²⁾. Sisplatin tedavisine bağlı gelişen aneminin etyolojisinde muhtemelen direk eritroid seri supresyonu, renal hasar ve immun mekanizmalar rol oynar. Bununla birlikte kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ve HIV enfeksiyonu için zidovudine tedavisi almakta olan hastalarda olduğu gibi anemiye yetersiz eritropoietin yanıtı sisplatine bağlı anemilerde de görülür⁽⁷⁾. Bizim yaptığımız çalışmada da sisplatin içeren tedavi rejimlerinin diğer rejimlere göre daha sık anemiye sebep olduğunu saptadık.

Anemi, kanserli hastalarda bir prognostik faktör olarak bilinir. Anemi olan hastalarda beklenen yaşam süresi olmayanlara göre daha düşüktür⁽¹³⁻¹⁶⁾.



Şekil 1. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortanca hemoglobin seviyeleri (p=0.001) (KT=Kemoterapi).



Şekil 2. Kemoterapi gruplarına göre ortanca hemoglobin seviyesinin değişimi. P değeri antrasiklin ve sisplatin grubunda anlamlı fluorourasil ve taksan grubunda anlamlı değil. KT=Kemoterapi, FU=Fluorourasil.

Halsizlik anemik kanserli hastalarda en sık görülen semptom olmamakla beraber, merkezi sinir sistemi, kardiovasküler sistem, solunum sistemi renal ve toplayıcı sistem gibi vücuttaki hemen hemen tüm fizyolojik sistemler üzerine aneminin olumsuz etkisi görülebilir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Hemoglobin seviyeleri ile hastalar tarafından bildirilen halsizlik yakınmaları arasında direk ilişki bulunduğu kansere bağlı halsizlikte aneminin önemli bir rolü vardır⁽²⁰⁾. Aynı zamanda hemoglobin seviyeleri ile yaşam kalitesi skorları arasında da doğru orantılar saptanmıştır^(21,22).

Bu olumsuz etkiler nedeniyle semptomatik olan kanserli hastaların anemisi tedavi edilmelidir⁽²³⁾. Kan transfüzyonları yaygın kullanılmakla beraber ciddi riskleri beraberinde taşımaktadır^(24,25). Bu tip hastalarda Eritropoietin kullanımı ile ciddi iyileşmeler saptanmasına rağmen yüksek maliyet nedeniyle bu tedavi yönteminin kullanımını kısıtlamaktadır⁽⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303-311.
2. Thomas ML. Impact of anemia and fatigue on quality of life in cancer patients: a brief review. *Med Oncol* 1998; 15 (suppl 1): S3-S7.
3. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM, et al. An epidemiological review of red cell transfusions in cancer chemotherapy. *Cancer Prev Control* 1999; 3: 207-

212.

4. Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, et al. Predicting cancer-associated anemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1617-1623.
5. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1616-1634.
6. Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, et al. Large scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2000; 82: 93-97.
7. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Investigation* 1995; 95: 1650-1659.
8. Aapro M, San Miguel J. Evolving treatment strategies for anaemia in cancer: experience with epoetin beta. *Oncology* 2004; 67 (suppl 1):17-22.
9. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28 (suppl 18):1-6.
10. Cazzola M. Mechanisms of anemia in patients with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Med Oncol* 2000;17 (suppl 1): S11-S16.
11. Glaspy J, Jadeja JS, Justice G, et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84 (suppl 1): 17-23.
12. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 4: 1650-1659.
13. Obermair A, Handisurya A, Kaider A, et al. The relationship of pretreatment serum hemoglobin level to the

- survival of epithelial ovarian carcinoma patients: a prospective review. *Cancer* 1998; 83: 726-731.
14. Langendijk H, de Jong J, Wanders R, et al. The importance of pre-treatment haemoglobin level in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radical radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003; 67: 321-325.
 15. Van Belle SJ, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 1-11.
 16. Watine J, Bouarioua N. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2002; 94: 2793-2796.
 17. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28 (2 suppl 8): 7-14
 18. Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353-360.
 19. Gutstein HB. The biological basis of fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1678-1683.
 20. Holzner B, Kemmler G, Greil R, et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 965-973.
 21. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-2874.
 22. 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.
 23. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997; 34 (3 suppl 2): 4-12.
 24. Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl 7): 2-6.
 25. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion medicine I: blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340: 438-447.