

## Kanser Hastalarında Görülen Hematolojik Sorunlar

**Hande Turna**

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı**

### **Abstract**

Alterations in hematological parameters and complications due to these changes are frequently encountered in patients with solid tumors. Both the primary tumor and the therapeutic interventions can cause these complications. Anemia, neutropenia and thrombosis are the most frequent complications. Treatment or palliation of these problems are briefly overwiewed.

Kanser hastalarında periferik kan elamanlarının artmasına veya azalmasına bağlı olarak ortaya çıkabilen hematolojik sorunlar sık olarak görülür. Kanama, infeksiyon, tromboz gibi klinik tablolara yol açan bu problemler genellikle hastalığın biyolojisine bağlı olarak veya uygulanan tedavilerin yan etkileri olarak gelişir.

Primer olarak kemik iliği hücrelerinden kaynaklanan hematolojik malignitelerin dışında solid tümörlerin uzak metastaz yolu ile kemik iliğini tutması, normal hematopoetik hücrelerin görevlerini yapamamalarına veya yetersiz kalmalarına sebep olabilir. Kanser ve tedavisinin hematopoezde değişiklikler meydana getirmesi kök hücreler üzerine direk etki ederek veya büyüme faktör üretimini veya bunlara olan yanıtı değiştirerek olur.

Hematolojik toksisite klinik uygulamalarda kanser tedavisine bağlı olarak görülen toksisiteler içinde en tehlikeli olanların başında gelir. Günümüzde uygulanan yoğun kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri ile periferik kan elemanlarında görülen azalmalar en sık rastlanılan değişikliklerdir. En sık görülen toksisite olan nötropeni, ciddi infeksiyon ve sepsis gibi tablolara yol açarak ölümcül olabileceği gibi trombositopeniye bağlı kanamalar da ha-

yatı tehdit eden durumlara yol açabilir. Kemoterapi uygulamalarının nötrofil ve trombositlerin sadece sayısını azaltarak değil, kalitatif değişikliklere yol açarak da benzer komplikasyonları ortaya çıkartabileceği unutulmamalıdır.

Kemoterapi uygulamalarının kemik iliği üzerinde meydana getirdiği hasar; kullanılan ilaçlar ve etkiledikleri farklı hemopoetik hücre dizilerinin yaşam süreleri ile ilişkilidir. Kemik iliğinin; kök hücreler işi bıraktıktan sonra periferik kana 8-10 gün daha olgun hücreler gönderebilecek bir rezervleri vardır. Bu nedenle kemik iliğindeki değişikliklerin periferik kana yansması yaklaşık bir hafta sonra olur. Genellikle lökopeni ve trombositopeninin periferik kanda saptanması 9-10.günler arasında, en düşük değerlere ulaşması ise 14-18. günlerde olur. 21-28. günler arasında tam düzelme görülür. Hücre siklusüne spesifik ajanlarla düzelme daha hızlı olurken ( 7-14 gün), G0 fazına da etkili Karmustin, busulfan gibi ilaçlarla tam düzelme 6 haftaya kadar uzayabilir. Kemik iliği tutlumu olan tümörlerde rezerv az olduğu için lökopeni veya trombositopeninin gelişimi daha hızlı, tam düzelme süresi ise daha uzun olabilir. Bazı ilaçlar kümülatif toksisiteye yol açarak uzun süreli pansitopenilere yol açabilir.

Mitomisin-C ve nitrozüreler bu tip ilaçlara örnektir.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların hücre sel ve hü moral immunit eyi baskılayıcı özellikleri vardır. İmmunosupresyon kanser hastalarını çeşitli infektif ajanlara karşı korunmasız duruma getirebilir. Kemoterapi ilaçlarının akut immunosupresif etkileri aktif ilaç uygulamasından sonra uzun süre devam etmez ama kemoterapinin ve primer tümörün kendisinin, kronik ve gecikmiş immunsupresyona yol açabileceği de unutulmamalıdır.

Kanser hastalarında sık rastlanan beslenme bozuklukları, demir, folik asit gibi vitamin eksiklikleri, hastalığa veya uygulanan tedavilere bağlı gelişen kemik iliği fibrozisi, hücrelerin yıkılmasına sebep olan splenomegali veya hastalığa bağlı kanamalar da hematolojik sistemde değişikliklere sebep olabilir.

Kanser hastalarında ortaya çıkan hematolojik değişiklikler aşağıda özetlenmiştir. Yazının geri kalanında bu sorunlardan en sık karşımıza çıkanlar ve bunlara karşı alınabilecek önlemler üzerinde durulacaktır.

### **Kanser hastalarında görülen hematolojik değişiklikler**

1. Anemi
2. Eritrosit oz
3. Lökosit oz
4. Lökopeni ve nötro peni
5. Eozinofili ve bazofili
6. Trombositopeni
7. Trombosit oz
8. Hiperkoagulopati ve tromboz
9. Yaygın damar içi pıhtılaşma

### **Anemi:**

Kanserli hastalarda anemi en sık gö len hematolojik bozukluktur. Kanser in seyri sırasında hastaların % 50'sinde anemi tespit edilir. Kanser hastalarında anemi bir çok sebebe bağlı olabilir. Eritrosit üretim azlığına, kanamalara bağlı kayıplara, veya hemolize bağlı olarak gelişebilir. Üretim azlığına

bağlı anemi kemoterapi ilaçlarına, radyoterapiye, beslenme bozukluklarına, demir eksikliğine, geçirilen ameliyatlara bağlı vitamin eksikliklerine, renal yetersizliğe, kemik iliği tutulumuna bağlı olabilir.

Timoma, lenfoma, akciğer kanseri ve bazı ilaç uygulamaları ile saf eritrosit aplazisine bağlı anemi görülebilir.

Hemolitik anemi kanser hastalarının % 2-3'ünde görülür. Kronik lenfositik lösemi, lenfoma ve over teratomlarında en sık, akciğer ve serviks epidermoid karsinomlarında, mide, over, meme, kolon adenokarsinomlarında nadiren görülebilir. Kan transfüzyonları hemolize yol açabileceği gibi sisplatin, 5-fluorourasil gibi ilaçların nadir de olsa hemoliz yaptığı bildirilmiştir. Mitomisin gibi bazı kemoterapötikler ve özellikle musinöz adenokarsinomlar mikroangiopatik hemolitik anemi adlı hemoliz ile seyreden bir tabloya sebep olabilir.

Retikülosit, indirek bilirubin, LDH, demir ve demir bağlama, B12, folik asit ölçümleri, direk ve indirek Coombs testleri, perferik formül değerlendirmesi ile üretim azlığı, hemoliz ve kayıplara bağlı anemi ayırımı yapılmalı; tedavi buna göre planlanmalıdır.

Kanser hastalarında hastalığın seyri sırasında kronik hastalık anemisi görülebilir. Eritropoietin düzeyleri düşük bulunabilir. Bu hastalarda 100-300 ünite/kg haftada 3 kez yapılan eritropoietin uygulaması yarar sağlayabilir. Eritropoietine en iyi yanıt multiple miyelomda alınır. Solid tümörlerde eritropoietin uygulaması ile aneminin düzelmesi yaklaşık % 50 olguda görülebilir. Ekonomik maliyeti göz önüne alındığında eritropoietin uygulaması ülkemizde kanser hastalarında sık kullanılan bir yöntem değildir.

Anemiye bağlı yakınmaları olanlarda semptomları en hızlı sürede düzeltmek için kan transfüzyonlarından yararlanılır. Kronik anemisi olanlarda plazma hacminde kompensatuar bir artış olduğundan tam kan transfüzyonları ile hipervolemiye yol açabileceği unutulmamalıdır. Yaşlılarda ve kalp yetersizliği olanlarda eritrosit suspansiyonları tercih edilebilir.

Hemoglobin düzeyi 10>g/dl'in üstünde olanlarda genellikle kan transfüzyonu ihtiyacı olmamaktadır. Hemoglobin düzeyi 8-10g/dl arasınıda olanlarda anemiye bağlı semptomlar var ise, yaşlılarda, iskemik kalp yetersizliği olanlarda transfüzyon önerilebilir. Hemoglobin düzeyi 7-8g/dl ve daha altında olanlarda ise kan transfüzyonu endikedir.1 ünite eritrosit transfüzyonunun hemoglobin düzeyini 1g/dl olarak arttıracığı hesaplanarak, transfüzyon ihtiyacı belirlenebilir.

Beslenme bozukluklarına veya demir, B12, folik asit gibi eksikliklere bağlı anemilerin tedavisinde bu eksikliklerin yerine konması, kemik iliği tutulumu olanlarda anemi semptomatik olarak düzeltilirken primer hastalığa yönelik tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir.

### **Eritrositoz:**

Kanser hastalarında paraneoplastik olarak eritrositoz görülebilir.Bazı tümörlerde ektojik eritropoietin üretimi gösterilmiştir.Renal hücreli karsinom, serebellar hemangioblastom, hepatoma, adrenal tümörler paraneoplastik eritrositozun en sık görüldüğü tümörlerdir.Tümörün cerrahi olarak çıkarılması ve tedavisi % 90 olguda eritrositozu azaltır.

### **Lökositoz, bazofili ve eozinofili:**

Kanser hastalarında lökosit sayılarının >50.000/mm<sup>3</sup> düzeylerinde olduğu lökomoid reaksiyonlar görülebilir.Granulosit hakimiyeti veya miyeloblast, promiyelosit gibi öncü hücreler kanda bulunabilir. Bu duruma özellikle metastatik meme, akciğer ve mide karsinomlarında rastlanır. Lökomoid reaksiyonların infeksiyonlara eşlik eden lökositozdan klinik olarak ayrılması önemlidir. Ateşin eşlik ettiği durumlarda infeksiyon odaklarının ekarte edilmesi, kültür sonuçlarına göre antibiyotik başlanıp başlanmamasına karar verilmesi gerekir.

Özellikle genç ve çocuklarda görülen lenfositik reaksiyonlar viral infeksiyonlara bağlıdır ama kanserle ilişkili olarak da görülebilir. Miyeloproliferatif hastalıklarda görülen bazofili lökomoid reaksiyon-

lara da eşlik edebilir.Hodgkin hastalığı, mikozis fungoides, yaygın karsinomlar,beyin tümörleri ve melanonmlarda eozinofili görülebilir.

### **Lökopeni ve nötropeni:**

Lökopeni kansere ve tedavisine bağlı olabilir. Nötropeni ve infeksiyon kanser hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebi ve birçok tip kemoterapi için doz sınırlayıcı bir yan etkidir.

Uluslararası kanser enstitüsünün (NCI) öngördüğü kemik iliği baskılanmasının derecelerini gösteren tablo aşağıdadır

<b>Tablo</b>			
<b>Toksosite Derecesi</b>	<b>Lökosit</b>	<b>Nötrofil</b>	<b>Trombosit</b>
0	4	2.0	100
1	3.0-3.9	1.5-1.9	75-99
2	2.0-2.9	1.0-1.4	50-74
3	1.0-1.9	0.5-0.9	25-49
4	<1.0	<0.5	<25

\*Hücre sayısı 1000 hücre/ \_L olarak belirtilmiştir.

Toksosite derecesi 4 olduğunda olgunun hospitalize edilerek ciddi infeksiyon ve kanama açısından gözlenmesi, gerekli tedavi ve replasmanların yapılması gerekir.Üçüncü ve dördüncü derecede toksisite yaşayanlarda miyelosupresif özelliği olan kemoterapi ilaçlarının dozlarının % 25-50 arasında azaltılması veya kemoterapi sonrasında granulosit koloni stimulan faktörü (G-CSF) kullanılması önerilebilir.G-CSF uygulaması kemoterapi bitiminden 24-48 saat sonra başlayıp nötrofil sayısı 10 000/mm<sup>3</sup> oluncaya kadar sürdürülebilir.

Nötropenik hastalarda infeksiyon riski nötropenin derecesi ve süresi ile yakın ilişkilidir. 7-10 günden fazla süren nötropenilerde ciddi infeksiyonlar görülebilir. Nötrofil sayısının 500/mm<sup>3</sup> ve altında olduğu ve ateşin 38 °C'yi aştığı durumlar **febril nötropeni** olarak adlandırılır. Ciddi infeksiyon ve sepsise bağlı mortalite ve morbidite riski çok yüksektir.

Febril nötropeni saptandığında kan, idrar ve fokal infeksiyon odağı olabilecek bölgelerle ilgili kültürler alınmalıdır. Akciğer filmi ve multi organ yetersizliğine gidişi takip etmek açısından rutin biyokimyasal testler yapılmalıdır. Febril nötropenik hastaların saatler içinde mortal bir septik tabloya girme riskleri olduğu için kültür sonuçları beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önem taşır.

Sepsisi düşündüren hemodinamik problemi, komorbid hastalığı olmayan, genel durumu iyi ve renal ve hepatik fonksiyonların normal olduğu bilinen ve nötropeni süresinin kısa süreceği tahmin edilen solid tümörlü hastalarda oral amoksisilinklavunat ve ciprofloksasin kombinasyonu uygun bir ampirik antibiyotik kombinasyonu olabilir. Bunların dışındaki hastaların hospitalize edilerek tercihen anti-*psödomonal* özelliği bulunan bir sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonu ile ampirik antibiyotik tedavisine başlanması uygundur. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi modifiye edilebilir. Uzun süreli nötropenilerde ateş kontrol altına alınamıyorsa anti-fungal tedaviler düşünülmelidir. Sepsis riski olan ve nötropeni süresinin uzadığı hastalarda G-CSF uygulamaları düşünülebilir ama hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine olan etkileri çok kesin değildir.

### ***Trombositopeni:***

Trombositopeni kanser hastalarında genellikle uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye bağlıdır. Bu durumlarda kemik iliğindeki megakaryosit sayısındaki azalma yetersiz trombosit üretimine sebep olur. Splenomegalisi olan hastalarda trombositlerin dalakta yıkılması ve kemik iliği infiltrasyonu da trombositopeniye yol açabilir. Trombositopeni yaygın damar içi pıhtılaşmasına bağlı bir tüketim koagulopatisi olarak da ortaya çıkabilir.

Trombosit transfüzyonu için 20 000/mm<sup>3</sup>'ün altındaki değerler uzun yıllar sınır kabul edilmiştir. Bu sınır günümüzde 10 000/mm<sup>3</sup> olarak kabul edilmektedir. Fakat hastada 38 °C'yi aşan ateş, infeksi-

yon, eşlik eden koagülasyon bozuklukları, yaygın damar içi pıhtılaşma, hepatik yetersizlik gibi durumlar varsa 20 000/mm<sup>3</sup>'ün üstündeki değerler amaçlanmalıdır. Eğer hastada trombositopeniye bağlı kanama varsa trombosit sayısından bağımsız olarak trombosit transfüzyonu yapılabilir. Trombosit sayısını 50 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde tutmak amaçlanır. Lomber ponksiyon, katater takılması, karaciğer biopsisi, laparotomi gibi invaziv girişimler için trombosit sayısının 50 000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olması, beyin ve göz gibi kritik bölgelere yapılacak müdahaleler için ise 100 000/mm<sup>3</sup> düzeyinde olması amaçlanır.

Günümüzde trombosit replasmanı için 6-8 ünite trombosit süspansiyonu yerine geçen tromboferez seti ile hazırlanmış ürünler tercih edilmektedir. Bir tromboferezin 70 kg'lık bir kişi de trombosit sayısını 40.000-50.000/mm<sup>3</sup> artırması beklenir. Transfüzyondan sonraki 10 dakika -1 saat ile 18-24 saat arasında trombosit sayısının yüksek olması amaçlanmaktadır. Eğer yapılan transfüzyona beklenen yanıt alınmıyorsa alloimmunizasyon, ateş, sepsis, splenomegali, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi durumlar akla gelmelidir. Alloimmunizasyon düşünülen hastalarda HLA uyumlu donörlerden transfüzyon düşünülebilir.

### ***Trombositoz:***

Kanser hastalarında trombosit morfolojisi ve fonksiyonlarında bozukluk yapmayan sekonder trombositoz görülebilir. Trombosit sayısı 400.000/mm<sup>3</sup> üstünde olduğunda kronik ve akut inflamasyonlar, akut kanama, anemi, demir eksikliği düşünülebilir. Trombositoz kanser hastalarında görülen gezici tromboflebitlerle direkt olarak ilişkili değildir.

### ***Hiperkoagülabilité ve tromboz:***

Kanser ve hiperkoagülabilité arasındaki ilişki ilk defa kanser hastalarında gezici tromboflebitler olduğunu gözlemleyen Trousseau tarafından ortaya konmuştur. Hastalığın seyri sırasında %10-20 olguda venöz tromboembolizm görülebilir. Derin

ven trombozu geçiren olguların %4-14'ünde 2 yıl içinde kanser geliştiğini gösteren çalışmalar vardır.

Tümör hücrelerinin doku faktörü ve koagülasyon sistemini aktive eden faktörler salgıladığı; monosit, trombosit ve endotel hücreleri ile etkileşerek çeşitli mekanizmalar ile prokoagulan sistemi aktive ettiği bilinmektedir. Gastrointestinal münöz adenokarsinomlar, meme, akciğer, over böbrek kanseri hiperkoagubilitenin en sık klinik bulgu verdiği tümörlerdir. Kanser hastalarının mobilizasyon zorluğunun, tümör kitlesine bağlı stazın, uygulanan hormonal tedavilerin, kemoterapilerin, kateterlerin de hiperkoagülabiliyeti artırıcı özellikleri vardır.

Derin ven trombozunun tanısında invaziv olmayan standart yöntem dopler ultrason'dur. Pulmoner emboli için ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ve spiral bilgisayarlı tomografi tanı koydurucu yöntemlerdir. Portal ven trombozu da batın içi ve pelvik kaynaklı malignitelerde sık görülür. Ultrason, bilgisayarlı tomografi ve MR angiografi gibi yöntemler ile tanı konur.

Kansere bağlı trombozun tedavisinde antikoagulan tedavi uygulanmalıdır. Akut dönemde standart heparinin yerini, subkutan uygulanabilen düşük molekül ağırlıklı heparinler almıştır. Aktif malign hastalık ve kemoterapi gibi risk faktörleri devam ettiği sürece antikoagülasyon devam etmelidir. Uzun süreli tedavide oral kumadin geçilebilir veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edilebilir. Kanser hastalarında bulantı kusma, ishal, beslenme bozuklukları sık olduğu için K vitamini emilimi standart olmamakta, bu nedenle kumadin dozunun ayarlanması ve protrombin zamanı "INR" değerini 2-3 arasında tutmakta güçlükler yaşanabilmektedir. Antikoagulan tedavi sürdürülürken primer tümörün tedavisinin sürdürülmesinin de trombozu kontrol eden esas nedene yönelik tedavi olduğu unutulmamalıdır.

### *Bakteri dışı trombotik endokardit:*

Bakteri dışı trombotik endokardit, kanserdeki artmış hiperkoagülopatinin özel bir sonucudur. Kalp kapakçıklarında steril trombotik vejetasyonlar ile karakterizedir. Özellikle münsin üreten adenokarsinomlarda, akciğer kanserinde sık görülebilir. Tekrarlayan arteryel emboliler ve ekokardiografide vejetasyonların görülmesi ile tanınabilir. Kalpte üfürüm veya ateş alışılmış bir bulgu değildir. Altta yatan hastalığın tedavisi tedavinin esasını oluşturur.

### *Yaygın damar içi pıhtılaşma:*

Yaygın damar içi pıhtılaşma kansere bağlı kanamalara neden olabilir. Peteşi, ekimoz, diş eti kanaması veya masif kanamalar görülebilir. Artmış hiperkoagülopatiyeye bağlı kullanılmış pıhtılaşma faktörleri ve azalmış trombositler kanamaya yol açarlar. Primer kanserin üzerine eklenen infeksiyonlar tabloyu ağırlaştırabilir. Artmış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı, hipofibrinojenemi, fibrin yıkım ürünleri önemli laboratuvar bulguları arasındadır. Kanamanın ön planda olduğu durumlarda pıhtılaşma faktörleri içeren taze donmuş plazma ve trombosit suspansiyonu replasmanı, tromboembolik komplikasyonların ön planda olduğu durumlarda heparin kullanılabilir. Altta yatan primer hastalığın ve infeksiyonların tedavisi önem taşımaktadır.

## **Kaynaklar**

1. Lill.MC.Hematologic Complications of Cancer and its treatment. Cancer Treatment, Haskel, 5th ed.WB Saunders Company, Philadelphia,2001;238-251.
2. Anderson KC. Hematologic Complications and Blood Bank Support.Cancer Medicine.Holland,Frei,5th ed. BC Decker Inc,London 2000;2291-2308.
3. Blinder M.A, Behl R.Coagulation disorders in Cancer.The Washington Manual of Oncology Govindan R.Lippincott Williams and Wilkins,Philadelphia 2002, 441-447.
4. Tecimer C.Kanser Hastasında Hematolojik Sorunlar.Kanser Hastasına Yaklaşım. Onat,Mandel.Nobel Tıp Kitapevi 2002,95-104.
5. Buntinas RL, Hobl RJ. Hematologic Complications of Cancer Chemotherapy.The Chemotherapy Source Book,Perry, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins,Philadelphia 2001,399-405.