

# Anemie preoperatief bij oncologische chirurgie en relatie met outcome

*“Is ijzertherapie een veilig alternatief?”*

Michael Wilson, MD, PhD researcher

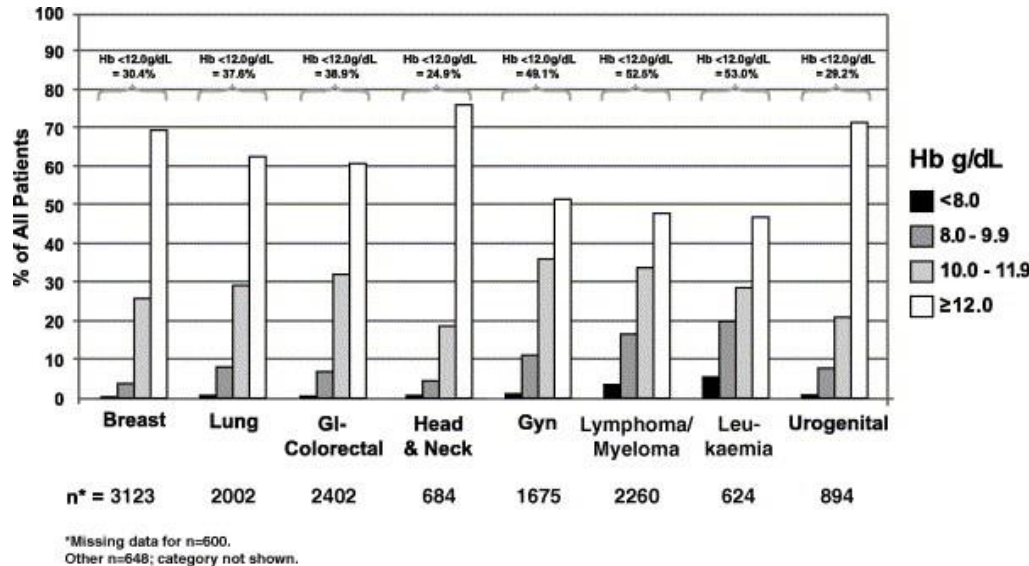
prof. J. Jeekel, prof. J.J. Zwaginga, dr. M. Schipperus, drs J. Harlaar

# Disclosure statement

- Geen

# Anemie in oncologische patiënt

- Prevalentie<sup>1</sup>



- Oorzaken

- ziekte gerelateerd
  - bloedverlies, inflammatie
- niet-ziekte gerelateerd
  - behandeling, voedingsdeficiëntie

# Consequenties preoperatieve anemie

- **Associatie preoperatieve anemie en uitkomst**
  - vaak direct postoperatieve uitkomst (opnameduur, postoperatieve complicaties en dood) in zowel oncologische als niet-oncologische chirurgie
  - meta-analyse Fowler et al.
    - zowel oncologische als niet-oncologische chirurgie
    - significante associatie
    - onafhankelijke risicofactor of marker onderliggende ziekte?
  - lange termijn (tumor) uitkomst?

# Meta-analyse associatie preoperatieve anemie en lange termijn (tumor) uitkomst

- Hypothese:
  - negatieve associatie door bijdrage anemie aan tumor hypoxie <sup>1</sup>
    - chemo- en radiotherapie resistentie <sup>2</sup>
    - stimulatie angiogenese; marker tumor agressiviteit <sup>3</sup>
- Colorectale kanker patiënten
  - 2<sup>e</sup> meest voorkomende maligniteit
  - chirurgie veelal primaire behandeling

1. Graeber et al. 1996  
2. Harrison et al. 2004  
3. Reynolds et al. 1996

# Meta-analyse associatie preoperatieve anemie en lange termijn (tumor) uitkomst

- Resultaten:
  - 12 studies geïnccludeerd
  - uitkomstmaten: DFS en/of OS (follow up minimaal 2 jaar), HR voor preoperatieve anemie
  - significante associatie DFS en OS bij colorectale kanker patiënten (HR=1.34,  $p=0.002$ ; HR=1.56,  $p<0.0001$ )
    - scheiding colon en rectum: met name sterke associatie rectum
- Limitatie studie
  - veel heterogeniteit tussen studies (retrospectieve studies; verschillen in definitie + behandeling anemie)

# Meta-analyse associatie preoperatieve anemie en lange termijn (tumor) uitkomst

- Conclusie:
  - significante associatie preoperatieve anemie en DFS en OS in colorectale kanker patiënten (met name rectumcarcinoom patiënten)
  - onafhankelijke risicofactor/causaliteit?

# Opties behandeling anemie

- Bloedtransfusie?
  - effectiviteit aangetoond, maar veel literatuur over negatieve associatie met lange termijn tumor uitkomst<sup>1</sup>
- ESA (erythropoietin-stimulating agents)?
  - associatie verhoogd mortaliteit en incidentie trombo-embolische events<sup>2</sup>
- Ijzertherapie
  - frequenter voorgeschreven om bloedtransfusie te voorkomen
  - met name iv ijzer effectief, echter ook theorie dat het tumorgroei kan bevorderen
  - korte termijn gunstig, lange termijn effecten?

1. Amato et al. 2006

2. Bohlius et al. 2009



# IJzer en kanker

- Lange termijn prognostische waarde preoperatieve ijzertherapie in oncologische patiënten
  - voordeel onderzoek CRC patiënten: 2 pathways voor mogelijke effect ijzertherapie (systemisch en lokaal)
- Hypothese:
  - ijzer(therapie) stimuleert (colorectale) tumorgroei en bevordert optreden recidieven

# IJzer en CRC

- Onderbouwing hypothese ijzer en tumorgroei:
  - ijzer essentieel nutriënt
  - gecontra-indiceerd bij actieve infectie
  - op cellulair niveau beschreven in verband met verandering Wnt signaaltransductie
    - Wnt reguleert stamcelfunctie en evenwicht celdeling en celdood
  - experimenteel onderzoek:
    - in vitro in humane kanker cellijnen 1. amplificatie Wnt signaaltransductie 2. toegenomen groei<sup>1</sup>
    - toegenomen tumorgroei in colorectaal tumor muis model bij ijzerrijk dieet <sup>2,3</sup>

1. Brookes et al. 2008

2. Radulescuc et al. 2012

3. IIsley et al. 2004

# Eigen onderzoek

- Retrospectief database onderzoek
  - Reinier de Graaf ziekenhuis
  - gebruik van DSCA (Dutch Surgical Colorectal Audit) data
    - landelijke registratie korte-termijn resultaten primaire colorectaal kanker operaties
    - onderdeel DICA

DICA

DUTCH  
INSTITUTE  
FOR CLINICAL  
AUDITING

# Retrospectief database onderzoek

- *Prevalentie ijzerdeficiëntie in CRC patiënten*

- Methode

- alle geopereerde CRC patiënten afgelopen 5 jaar, met aanwezige ijzerstatus bij presentatie
- prevalentie ijzerdeficiëntie (TSAT<20%) en associatie klinische parameters

- Resultaten

- 398 patiënten geïncludeerd → 190 (47.7%) ijzerdeficiënt
  - 3.7% absolute ijzerdeficientie, 15.3% functionele ijzerdeficientie
  - 57.9% anemie
- significante associatie met rechtszijdige tumoren, hoge ASA classificatie, advanced tumor stage

- Conclusie

- gezien hoge prevalentie ijzerdeficientie lijkt ijzertherapie in CRC patienten veelbelovend
- beperking ontbrekende lange-termijn resultaten

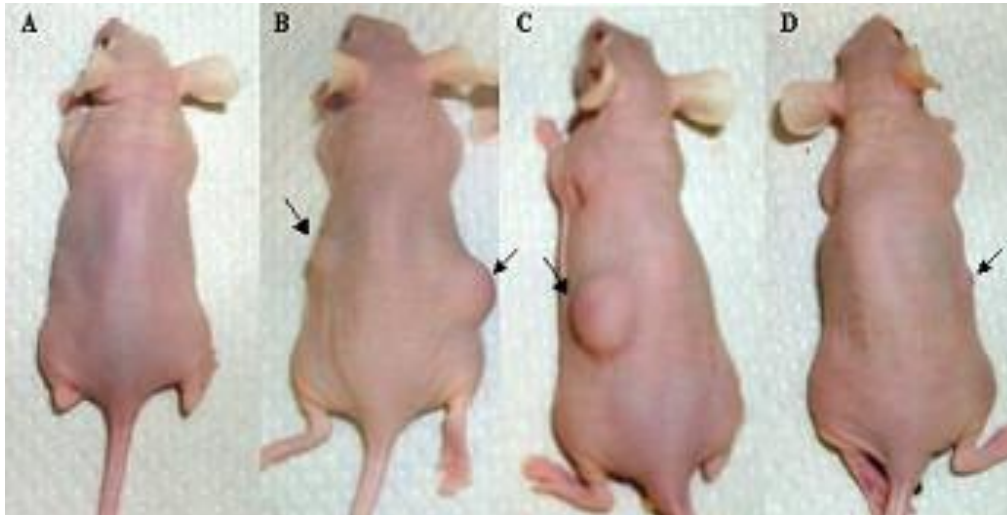
# Retrospectief database onderzoek

- *Korte-termijn resultaten preoperatief intraveneus ijzer versus usual care in anemische CRC patiënten*
  - Belangrijkste conclusie:
    - zeer veel limitaties door retrospectieve aard onderzoek
    - intraveneus ijzer is effectief in optimalisatie preoperatieve Hb en zorgt postoperatief voor minder bloedtransfusies en minder overall complicaties
- *Lange-termijn resultaten preoperatief intraveneus ijzer in CRC patiënten*
  - effect intraveneus ijzer op tumorprognose?

**Grote beperkingen retrospectief onderzoek!**

# Dierexperimenteel onderzoek

- Tumor flank model (subcutaan)
- Humane CRC cellijn in immunodeficiënte muis
- Anemie vs. bloedtransfusie vs. iv ijzer
- Uitkomstmaat is tumorgroei
- Limitatie?
  - effect transfusie bij immunodeficiënte muis?



# Oncogenomics

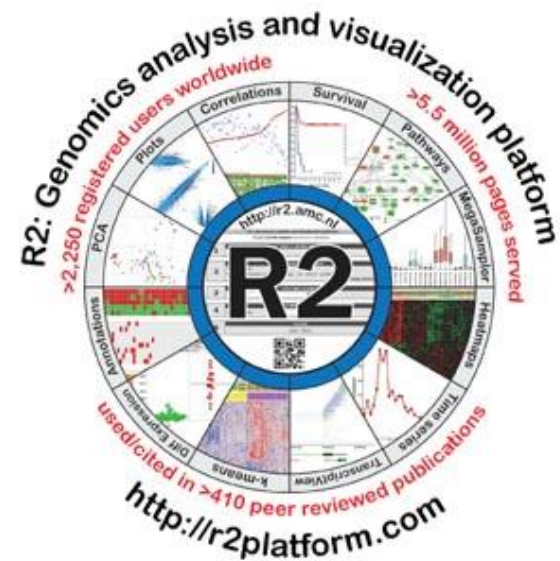
- *Genexpressie ijzertransport eiwitten in CRC patiënten*

- Grote publieke datasets (2000 patiënten)

- ijzerimport eiwitten: TfRC + DMT1
- ijzerexport eiwit: ferroportin

- Voorlopige resultaten:

- hoge expressie ijzertransporteiwitten
- normal versus tumor tissue: significant hogere expressie TfRC + DMT1
- geen significante associatie tussen genexpressie en tumor stadium/histologie/tumor locatie



# Prospectief klinisch onderzoek

- *Fase 2 trial naar effectiviteit en veiligheid intraveneus ijzer in pancreaskanker patiënten*
  - initiatie vanuit afdeling chirurgie ErasmusMC
  - zowel korte als lange-termijn effecten
  - pancreaskanker patiënten interessant:
    - Zeer hoge frequentie peroperatieve bloedtransfusie (literatuur: 25-50%)
    - Veel occulte metastasen
  - resultaten vergelijken met een retrospectief cohort (prospectief verzamelde data DPCA)
  - aanvullend: genexpressies ijzertransporteiwitten + meten iron content in weefsel



# Conclusie

- Steeds meer preoperatief (iv) ijzer
- Positief effect op direct postoperatieve uitkomst, maar geen data lange termijn
- Voorkomen bloedtransfusie geen doel op zich
- Meer zorgvuldig onderzoek naar optimale preoperatieve bloedbeleid in oncologische patiënten, zeker op de lange termijn

?

Erasmus MC  
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

