

RADYOTERAPİ ALAN ANEMİK HASTALARDA ERİTROPOETİN'İN KLİNİK KULLANIMI

Clinical use of erythropoietin in patients with anemia due to radiotherapy

Fevzi ALTUNTAŞ¹, Mutlu ARAT¹, Osman İLHAN²

Özet: Anemi, kanserli hastalarda, sık görülen önemli bir problemdir. Aneminin hastanın yaşam kalitesi, fiziksel aktivitesi ve performansı, hastanede kalma süresi ve sıklığı, radyoterapiye yanıt oranı ve yaşam süresi üzerine etkili olduğu bildirilmektedir. Kemoterapi (özellikle platin grubu) ve radyoterapi alan hastalarda Eritropoietin (EPO) tedavisi ile proflaksinin yararlı olabileceği ifade edilmektedir. Ancak maliyet-etkinlik ve güvenlik analizi yönünden diğer destekleyici tedavi yöntemleri ile karşılaştırılan çalışmalarda EPO tedavisinin alternatif bir yol olabileceği bildirilmektedir. Ülkemiz şartları göz önüne alındığında tedavi seçeneklerinin risk/fayda oranları her bir hasta için ayrı olarak düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Eritropoietin, Radyoterapi

Eritropoietinin (EPO) tanımlanması ve klinik kullanıma girmesi öncelikle nefroloji alanında önemli gelişmelere neden olmuş ve amino asit diziliminin belirlenmesi ile üretiminin kolaylaşmasını takiben, hematoloji-onkoloji alanında EPO kullanımı ile ilgili çalışmalar artmıştır. Bu derlemede eritropoezis, eritropoietin yapı ve fonksiyonu, radyoterapi alan anemik kanserli hastalarda klinik uygulanımı son literatürler ışığında yeniden gözden geçirilmiştir.

ERİTROPOEZ

Eritropoez, hematopoezin temel taşlarından biridir ve eritrositlerin normal turnover için gereklidir. Normal erişkinlerde, eritrositlerin yaşam süreleri ortalama 120 gün olup, günde ortalama 20×10^{10} eritrosit periferik dolaşıma katılmaktadır. Kanama

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi ANKARA Hematoloji. Uzm. Dr.¹, Prof.Dr.²

Geliş tarihi: 8 Ekim 2001

Abstract: Anemia is a major problem and a frequent complication in patients with cancer, and is reported to considerably influence the patient's quality of life, physical activity, performance status, hospitalization and its frequency, ratio response to treatment and overall life. Treatment with erythropoietin (EPO) is beneficial in patients who received particularly platinum chemotherapy and radiotherapy. Studies searching cost-effectiveness and safety showed that EPO might be an alternative therapy method. With regards to the conditions in Turkey, EPO treatment should apply for each patient when the risk and benefit ratio is taken into consideration.

Key Words: Anemia, Erythropoietin, Radiotherapy

veya hemoliz nedeniyle eritrosit kaybının arttığı durumlarda eritrosit yapımı artmaktadır. Böylece eritropoezis çok dar sınırlar içerisinde eritrosit sayısını devam ettirmek üzere iyi bir şekilde düzenlenir.

Eritropoezde diferansiyasyon evreleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Eritroblastlar (EB), olgunlaşma sırasına göre proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofil eritroblast ve ortokromatofil eritroblastlar olarak adlandırılır ve ortokromatofil eritroblastlar ve sonrasındaki öncüllerin mitotik aktiviteleri yoktur (1).

Eritroid öncül hücrelerin normal çoğalma ve diferansiyasyonu için, demir, folat ve vitamin B₁₂ gibi, bazı temel yapı taşları gereklidir. Eritropoezin fizyolojik kontrol mekanizması, kemik iliği çevresinde bulunan hematopoeitik büyüme faktörleriyle olmaktadır. Bu faktörler tablo 1'de gösterilmiştir.

ERİTROPOİETİN

EPO, eritropoez için gerekli olan önemli bir hematopoetik büyüme faktörü olup, 30,400 Da molekül ağırlığında, 165 aminoasit ve 4 karbonhidrat zincirinden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur (2-4). Eritropoietin gen lokusu 7.kromozom üzerindedir (5). Çoğu böbrekte (%90) ve kalanı (% 10) karaciğerde sentez edilir (2,3). Doku hipoksisi, EPO üretimi için başlıca fizyolojik uyarıdır ve dolaşan eritrosit sayısı ile ilişkilidir (6,7). EPO yapımı ile eritropoez arasında negatif geri besleme mekanizması vardır. Böylece kanda dolaşan eritrosit sayısının kontrol edilmesi ile doku oksijenizasyonu belirli sınırlar içinde dengede tutulmaya çalışılır.

Normal bir insanda kanama veya hemoliz gibi eritrosit kaybı durumunda, doku oksijenizasyonu azalır ve böbrek ile karaciğerde EPO sentezleyen hücreler duyarlı hale gelir, EPO üretimi ve plazmaya salınımı artar. EPO kemik iliğinde CFU-E, proeritroblast ve bazofilik eritroblastların hücre yüzeyinde bulunan, 72.000 kD molekül ağırlığındaki spesifik reseptörüne bağlanarak etki eder. Kemik iliğinde eritroid serinin öncü hücrelerinin proliferasyon ve diferansiasyonunu sağlayarak dolaşan eritrosit sayısını fizyolojik sınırlarda tutar. Dolaşan kanda eritrositlerin artması ile doku oksijenizasyonu yeterli bir şekilde sağlanmış olduğundan, EPO üreten hücrelerde üretim yavaşlar ve normal durumuna geri döner (2,3,8).

ANEMİ

Anemi, genel olarak, kan hemoglobinin (Hb) düzeyinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Erişkin bir erkekte Hb değerinin 14 gr/dl'nin, kadında ise 12 gr/dl'nin altında olması anemi olarak değerlendirilmektedir.

Kanserde anemi fizyopatolojisi

Anemi kanserin sık görülen bir komplikasyonudur. Anemiyi açıklayacak kemik iliği infiltrasyonu veya

kan kaybı, hemoliz, böbrek, karaciğer, endokrin hastalık veya nutrisyonel eksiklik bulguları sıklıkla yoktur. Bu tip anemi "kansere ilişkili anemi" (cancer related anemia) olarak adlandırılır. Anemiden sorumlu olan malign hastalığın kendisidir (9,10). Kronik inflamatuvar hastalıklarda görülen anemilere benzer hematolojik ve patofizyolojik özellikler taşır. Bu nedenle kronik hastalık anemisi (KHA) olarak da kabul edilir (9-11). Kansere ilişkili aneminin (KİA) tümör dokusunun neden olduğu immun ve inflamatuvar sistem aktivasyonu sonucu olabileceği düşünülmektedir. Interferonlar, tümör nekroze edici faktör ve interlökin-1 gibi bazı immun ve inflamatuvar sitokinler kanser anemisi gelişmesinde katkıda bulunabilirler (11-13).

Kanserli hastalarda anemi

KİA genellikle normositer, normokrom ve retikülosit sayısı düşük (hipoproliferatif) olarak sınıflandırılmaktadır. Çoğunlukla hemoglobin 8-10 gr/dl, ortalama eritrosit volümü (OEV) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK) normal, ferritin düzeyi normal veya yüksek olmasına rağmen serum demiri ve transferrin saturasyonu düşük olan heterojen bir anemi çeşididir (10). Kanserli hastalarda anemi oluşmasında rol oynayan patofizyolojik faktörler tablo II'de özetlenmiştir.

Anemi kanserli hastalarda sık karşılaşılan önemli bir sorundur ve bir çok faktöre bağlı olarak gelişir (tablo III). Kanserli hastalarda anemi sıklığı kanserin tipine, evresine, süresine, radyoterapi bölgesi, dozu ve süresine ve aldığı kemoterapi rejimi, yoğunluğu ve süresine, gelişen fırsatçı infeksiyonlara ve cerrahi girişimlere bağlı olarak değişebilir (9-16).

Anemi kanserli hastanın yaşam kalitesini, fiziksel aktivitesini ve performansını etkilemektedir. Aynı zamanda kanserli hastalarda anemi varlığının radyokürabilite yetmezliğine ve kötü prognoza neden olduğu bildirilmektedir (17).

Radyasyon Onkolojisinde EPO kullanımı

Radyoterapi sonrası hasta prognozu ile Hb düzeyi arasında ilişki:

Bir çok çalışma, radyoterapi (RT) sonrası hasta prognozu ile Hb düzeyi arasında ilişkinin en az 12-14 gr/dl'lik Hb düzeyinde sürdüğünü göstermektedir. Yapılan 4 çalışmada, servikal kanserde, RT sonrası lokal kontrol ve/veya sağkalım olasılığının, Hb düzeyleri 12.5-13 gr/dl'nin üzerindeki hastalarda, Hb düzeyleri 10-12.5 gr/dl veya 11-13 g/dl arasındaki hastalara oranla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18-20). Benzer şekilde RT sırasında Hb düzeyi >13 gr/dl olan hastaların overall survi olasılığı 12-13 g/dl olanlara göre ($p<0.05$) ve 12-13 gr/dl olan hastaların da <12 gr/dl olan hastalara göre daha yüksek olarak bildirilmektedir ($p<0.05$) (21). Fein DA ve ark.'nın çalışmasında (yassı hücreli larinks kanserinde) 2 yıllık yaşam oranının Hb > 13 gr/dl ise % 88 iken, Hb < 13 gr/dl ise % 46'ya düştüğü gösterilmiştir (22). Literatürde yayınlanmış bir çok çalışma Hb düzeyi >13-14 gr/dl olan hastaların Hb düzeyi <12 olan hastalara göre daha iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Radyoterapi planlanan hastalarda Hb düzeylerinin iyileştirilmesi :

Radyasyon tedavisi planlanan hastalarda Hb düzeyinin yükseltilmesinin geleneksel yöntemi allojenik kan transfüzyonudur (AKT). AKT uygulaması için genelde kabul edilen düzey <10 gr/dl olmasına rağmen, bazı otörler <12.5 gr/dl düzeyini kullanmaktadır. AKT'nun avantajı hemen hemen tüm hastalarda Hb konsantrasyonunu istenen düzeye yükseltebilmesidir. Ancak RT uygulanan hastalarda AKT uygulamasını kısıtlayan bazı faktörler mevcuttur. Bunlardan başlıcaları uygun kanın bulunma zorluğu, infeksiyon bulaşma riski, hemolitik ve allerjik reaksiyonlardır. Ayrıca AKT ile kanser nüksünü ilişkilendiren (AKT'ye bağlı immunsupresyon nedeniyle) pek çok çalışma da vardır. Bu nedenlerle, anemik kanserli hastalarda Hb düzeylerini yükseltmede AKT'ye alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla rekombinant insan

eritropoietinin kullanılması (rh-EPO), üzerinde giderek daha çok durulan bir tedavi yöntemi olmaya başlamıştır (23). RT alan hastalarda rh-EPO uygulaması ile ilgili klinik çalışmalar tablo IV'de özetlenmiştir.

EPO tedavisinin tümör kontrolü, yaşam süresi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi :

Kemoradyoterapi alan anemik kanserli hastalarda rh-EPO tedavisinin yaşam kalitesini ve performansı artırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (27). Casas ve ark.'nın çalışmasında akciğer kanserli hastalarda kemoradyoterapiye ilaveten 12 hafta 150 U/kg, haftada 3 defa, EPO ve oral demir tedavisi verildiği ve EPO sonucu hastalarda performansın arttığı bildirilmiştir(28).

Bir çalışmada dokuz radyasyon onkolojisi merkezinde, toplam 83 hastaya, kemoradyoterapi öncesi ve esnasında EPO tedavisi verilmiş olup, Hb seviyesi ile yaşam kalitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Hb < 10 gr/dl hastalara 300 U/kg/haftada 3 kez, Hb 10- 12 gr/dl olanlara ise 150 U/kg/haftada 3 kez, EPO, RT'ye başlanmadan 10 gün önce başlanmış ve % 28 hastada Hb'nin 14 gr/dl üstüne çıktığı gözlenmiştir. Hastaların % 49'unda yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (29).

Baş boyun yassı hücreli kanserlerinde EPO kullanılması, neoadjuvan kemoradyoterapinin etkinliğini arttırmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır. Glaser ve ark.'nın çalışmasında radyokemoterapi alan hastalarda 150 U/kg/haftada 3 kez EPO tedavisi (37 hasta, Hb<12,5 gr/dl) sonrası, kan tablosu 2-3 haftada normale gelip, EPO grubunda nüks % 10,8 iken, kontrol grubunda ise % 30 olarak saptanmıştır (30).

Henke ve ark.'nın RT alan hastalarda, EPO kullanımı ile ilgili yaptığı bir pilot çalışmada, baş-boyun ve pelvis kanserli 50 hasta radyoterapi öncesi dört gruba randomize edilmiştir. Birinci grup kontrol grubu olurken, ikinci gruba 3x150 U/kg/hafta i.v., üçüncü gruba 3x300 U/kg/hafta i.v. ve dördüncü gruba 3x150 U/kg/hafta s.c. EPO tedavisi verilmiştir. EPO alan hastalarda Hb seviyesinde haftada 0,7 gr/dl (anlamlı) bir artış görüldükçe,

EPO cevabı baş-boyun ve pelvis kanserli hastalar arasında benzer bulunmuştur. EPO'ya gecikmiş yanıtın, demir eksikliği veya demir mobilizasyonu yetmezliğinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca Hb seviyesi hızlı artış gösteren baş-boyun kanserli hastalarda daha iyi lokorejional tümör kontrolü izlenmiştir (31).

Dusenbery ve ark.'nın bir çalışmasında RT ve sisplatin alan hastalar iki farklı tedavi grubuna ayrılmışlar; bir gruba (15 hasta) 200 U/kg/gün EPO ve oral demir, Hb 14 gr/dl'nin üzerine çıkana veya RT bitimine kadar devam edilmiş ve diğer gruba (5 hasta) ise yalnız oral demir tedavisi verilmiştir. Belirgin retikülositoz ve % 30'un üzerinde Hb artışı EPO grubunda gözlenmiş olup, RT alan servikal kanserli hastalarda EPO hem etkili hem de güvenli olarak bildirilmiştir (24).

Hemoglobin düzeyinin RT sonuçları üzerine etkisini araştıran Freiburg grubu, RT alan 50 anemik hastayı EPO ile tedavi etmiş ve haftada 0,7 gr/dl Hb artışını tedaviye yanıt kriteri olarak almış. Her hangi bir major yan etki görülmemiş ve daha iyi lokorejional tümör kontrolünün sağlandığı bildirilmiştir (32).

Anemi ve radyoterapiye cevapsızlık ilişkisi:

Radyoterapi tedavisi sırasında görülen anemi RT ile elde edilebilecek cevap üzerine olumsuz etkiye bulunabilmektedir (17,33). Bir çok çalışmada, anemi varlığının radyasyonla kür sağlamayı olumsuz etkilediği (radyokürabilite yetmezliği) bildirilmektedir. Doku hipoksisi ve buna bağlı olarak radyasyona dirençin altında yatan neden olduğu tartışılmaktadır (17,32). Anemi bağımsız bir risk faktörü olup kötü prognoz göstergesidir (32).

Hb düzeyi RT'ye tümörün cevabını etkilemektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, Hb düzeyleri 12 gr/dl altında olan hastalarda, EPO'nun, Hb seviyesinde 2 haftada anlamlı artış yaptığı, Hb seviyesindeki artışın RT sonuna kadar devam ettiği, RT'ye bağlı Hb azalışını sınırlamada etkili olduğu, ve tam patolojik cevap oranında istatistiksel anlamlı artış yaptığı bildirilmiştir (34).

Radyokemoterapiye bağlı aneminin EPO ile tedavi edilmesi tümörün radyo sensitivitesini artırmaktadır. Bu etki muhtemelen düzeltilmiş O₂ desteği nedeni ile olmaktadır (35).

Eritropoietin tedavisine yanıt için endojen serum EPO düzeyi ve klinik yanıt:

EPO tedavisinden fayda görecektir hasta grubunu önceden tahmin etmek zordur. Ancak bunun için de bazı kriterler mevcuttur. Bunlar, tedavi öncesi düşük endojen EPO düzeyi olan (<200 U/ml), ve kemik iliği rezervinin yeterli olduğunu gösteren normal lökosit ve trombosit sayıları olan hastalardır. Yapılan çalışmalarda, EPO tedavisine cevabın, serum EPO seviyesi düşük olan hastalarda yüksek olanlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Genel olarak kesin bir serum EPO eşik değeri belirlenmemiş ise de, genellikle serum EPO seviyesi 200 U/ml'nin özellikle de 100 U/ml altında olanlarda EPO tedavisinin daha iyi sonuç verdiği kabul görmektedir.

Bir çalışmada anemik kanserli hastalarda, EPO tedavisine Hb yanıtı için en önemli faktör olarak tedavi öncesi endojen serum EPO düzeyinin değeri araştırılmış ve 1324 hasta çalışmaya alınmıştır. Tek başına EPO düzeyinin en önemli faktör olmadığı tümörün durumu, solid veya hematolojik malignite olması, aldığı kemoterapi sayısı ve hastanın özelliklerinin de önem taşıdığı vurgulanmıştır (36). Tablo V'de EPO tedavisine cevabın azalmasına ve/veya gecikmesine yol açan durumlar gösterilmiştir.

Hedef hematokrit düzeyi, EPO dozu ve süresi:

Kanserli hastalarda anemi tedavisinde EPO kullanım endikasyonları, süresi ve dozları konusunda kesin bir görüş birliği olmamasına rağmen dikkat edilmesi gereken bazı kriterler belirlenmiştir. Öncelikle anemi ve transfüzyon komplikasyonlarına hassas olan gruplar, (yaşlı, böbrek, akciğer vb hastalığı olanlar) belirlenmelidir. Daha önce çok sayıda KT almış olması ve sık transfüzyona ihtiyaç göstermiş olması da hasta seçimini etkileyen önemli bir faktördür.

Tedaviye cevap kriteri olarak, Hb düzeyinde 2 haftada 0.5 gr/dl'den daha fazla artış, solubl

transferrin reseptör seviyesinde artış ve 4 hafta içinde retikülosit seviyelerinde artış alınabilir (37). Demir eksikliği anemisi ve başka bir hastalık yok ise hedef hematokrit (Htc) düzeyi % 30–36 civarı olmalıdır (Tablo VI). Hematokritteki artış, hastadan hastaya, kullanılan EPO dozuna ve verilmiş şekline bağlı olarak değişebilmektedir. Doz konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Ortalama doz 150 U/kg (50–300 U/kg) /haftada 3 kez, optimal doz olup, 300 U/kg/hafta 3 kez, cilt altı, dozunun üstüne çıkmanın klinik olarak fazla bir fayda sağlamayacağı bildirilmektedir.

AKT uygulaması ile Hb artışı hemen görülürken, EPO tedavisi ile benzer artışların görülebilmesi için bir kaç hafta gerekir. Bu nedenle RT programının ilk gününde normal Hb düzeyinin üst sınırına ulaşmak için çoğu hastada EPO tedavisine radyasyon tedavisinden 2-3 hafta önce başlamak gerekir. Eğer RT programının ilk gününde Hb düzeyi istenen düzeyde değilse, bu durumda Hb düzeyindeki artıştan elde edilecek potansiyel yarar ile RT'nin geciktirilmesinden doğabilecek istenmeyen etkiler göz önüne alınmalıdır. Mevcut bilgiler, kesin olmasa da, RT sırasındaki ve sonuna doğru olan dönemdeki Hb düzeyinin, tedavi öncesi Hb düzeyine oranla daha anlamlı olduğunu düşündürmektedir.

Kemoradyoterapinin sebep olduğu anemiyi düzeltmek için EPO tedavisinin ne kadar sürmesi gerektiği konusunda da kesin bir görüş birliği olmamasına rağmen, yukarıda bahsedilen dozlarda ve en az 2 ay süreli EPO tedavisi uygulanmalıdır (tablo VI).

Eritropoietin tedavisi maliyet etkinlik analizi ve öneriler:

Vamvakas ve Carven'in yaptığı bir çalışmada transfüzyon tedavisinin daha uzun süre hastanede kalma gerektirdiği, ve daha fazla maliyetle birlikte olduğu bildirilmektedir (38). Yine Aledort ve Mohandas'ın yaptığı bir çalışmada kan transfüzyonu tedavisi ile gerek hastanede kalma süresinin uzaması gereksede kan transfüzyonu komplikasyonları ve bunların tanı, takip ve tedavileri nedeniyle maliyetin arttığı

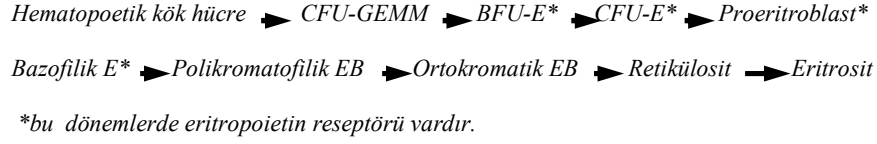
bildirilmektedir (39).

Fransa kanser merkezleri federasyonu (FNCLCC: Federation of the French Cancer Centres) onkolojide EPO kullanımı ile ilgili 1999 güncelleştirmesinde (SOR: Standards, Options and Recommendations) Hb/Htc düzeyi, yaşam kalitesi, transfüzyon ihtiyacı, hastanede kalma süresi ve sıklığı, güvenlik ve maliyet-etkinlik araştırılmış ve şu önerilerde bulunulmuştur (40);

1. EPO, platinum içeren KT rejimlerinin neden olduğu anemiyi tedavi etmek için alternatif bir yoldur,
2. Kansere bağlı anemiyi düzelterek yaşam kalitesini artırır,
3. EPO etkinliğini belirlemek için RT boyunca Hb seviyesi haftalık olarak takip edilmelidir,
4. EPO, platinum dışı KT rejimlerinin yol açtığı anemide de etkilidir,
5. Anemi tedavisi için risk/ fayda oranı her bir hasta için ayrı olarak düşünülmelidir,
6. Fransa sağlık sistemi içinde EPO kullanımının yapılan ekonomik analizi uygundur.

Rekombinant insan eritropoietin ile kan transfüzyon tedavisini karşılaştıran bazı çalışmalar transfüzyon tedavisi ile ilgili komplikasyonlar ve bunların gerek tanı ve tedavi gerekse uzun dönem tıbbi maliyet dökümleri göz önüne alındığında EPO tedavisinin transfüzyon tedavisine bir alternatif olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (33).

Anemi, kanserli hastalarda sık karşılaşılan hastanın yaşam kalitesi ve performansı, hastanede kalma süresi, radyasyon tedavisine yanıt oranı ve yaşam süresi üzerine etkili olduğu bilinen önemli bir sorundur. Kemoterapi (özellikle platin grubu) ve RT alan hastalarda EPO tedavisi ile, AKT'nin aksine immunsupresyon ve infeksiyöz hastalıkların bulaşma riski söz konusu olmadan, Hb düzeylerinde artış elde edilebilir. Maliyet-etkinlik ve güvenlik analizi yönünden diğer tedavi yöntemleri (kan transfüzyonu, vs) ile karşılaştırmalı çalışmalar EPO tedavisinin alternatif bir yol olabileceğini göstermektedir (33). Ancak bu çalışmalar ülkemiz gerçeğini ne kadar yansıtır tam bilinmemektedir. Ülkemiz şartları göz önüne alındığında tedavi seçeneklerinin risk/fayda oranı, her bir hasta için ayrı olarak düşünülmelidir.



Şekil 1. Eritropoez evreleri

Tablo I. Eritropoezi uyaran büyüme faktörleri, hormonlar ve elementler

• Eritropoietin (EPO)	• Demir	• Tiroksin
• Stem cell faktör (SCF)	• Folat ve vitamin B ₁₂	• Prostaglandin E ₂
• Interleukin – 3 (IL-3)	• Androjenler	• Büyüme hormonu (GH)
• GM – CSF	• Kortikosteroidler	

Tablo II. Kanserli hastalarda anemi gelişmesinde önemli olan patofizyolojik faktörler

-
1. Kronik hastalık süreci
 2. Eritrositlerin yaşam süresinde kısalma
 3. Kemik iliğinde demir kullanımında bozulma
 4. Kemik iliğinde eritroid seri öncül hücrelerinde çoğalmada duraklama
 5. Azalmış EPO yapımı ve/veya uygunsuz EPO cevabı
-

Tablo III. Kanserli hastalarda anemi sebepleri

-
1. Kronik hastalık anemisi
 2. İmmunolojik reaksiyonlar
 3. Radyokemoterapiye bağlı hematopoezin inhibisyonu
 4. Hematolojik malignitelerde intrinsek kemik iliği baskılanması
 5. Radyokemoterapiye bağlı böbrek yetmezliği gelişmesi
 6. Kanserli organdan kan kaybı
 7. Otoimmün hemolitik anemi
 8. Mikroanjiopatik hemolitik anemi (kanserin yayılması veya tedavi sonucu)
 9. Beslenme bozukluğu (demir, folik asit gibi yapı taşı eksiklikleri)
-

Tablo IV. RT alan hastalarda EPO uygulaması ile ilgili klinik çalışmalar

Araştırmacı	Tümör tipi (n)	EPO rejimi (n)	RT başı Hb	RT ortası Hb	RT sonu Hb
Dusenbery (24)	Servikal (20)	200 IU/kg/gün, SC, haftada 5 gün, RT'den 5-10 gün önce başlandı.	10,3	13,4	13,2
		Kontrol (5)	10,7	11,1	10,4
Lavey (25)	Diafragma üzeri tm (40)	150-300 IU/kg, SC, haftada 3 gün, RT'den 0-10 gün önce başlandı.	11,9		15,1
		Kontrol (20)	11,8		11,8
Vijayakumar (26)	Çeşitli (26)	200 IU/kg/gün, SC, haftada 5 gün,	11,4	14,2	13,3
		Kontrol	10,6	10,4	10,6

n: Hasta sayısı, Çeşitli: Akciğer, meme ve prostat kanserli hastalar

Tablo V. EPO tedavisine cevabın azalmasına ve/veya gecikmesine yol açan durumlar

1. Uygunsuz ve /veya yetersiz dozda EPO kullanımı
2. Demir eksikliği
3. İnfeksiyon veya inflamasyon
4. Vitamin B₁₂ ve/veya folat eksikliği
5. Ciddi malnutrisyon
6. Hemoliz veya kan kaybı
7. Alta yatan hemato-onkolojik hastalık
8. RT dozu ve daha önce aldığı sitotoksik KT sayısı

Tablo VI. Radyokemoterapi alan kanserli hastalarda EPO uygulama protokolü

<u>Başlama</u>	: 150 U/kg / hafta 3 defa / cilt altı
<u>Doz azaltma</u>	: Htc >% 36 veya 2 haftada % 4 oranında Htc artışı.
<u>Doz artırma</u>	: 8 haftada Htc % 5-6 artmamış veya hedeflenen Htc'e ulaşamamışsa 300 U/kg kadar doz arttırımı yapılabilir.
<u>Hedeflenen Htc</u>	: % 30 – 36

KAYNAKLAR

1. Stephenson JR, Axelrad AA, McLeod DL, Shreeve MM. Induction of colonies of hemoglobin-synthesizing cells by erythropoietin in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68:1542-1546.
2. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 1988; 71: 524 - 527.
3. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77:419-434.
4. Wang FF, Kung SC, Goldwasser E. Some chemical properties of human erythropoietin. *Endocrinology* 1985; 116:2286-2292.
5. Glöckner G, Scherer S, Schattevoy R, et al. Large-Scale Sequencing of Two Regions in Human Chromosome 7q22: Analysis of 650 kb of Genomic Sequence around the EPO and CUTL1 Loci Reveals 17 Genes. *Genome Res* 1998; 8: 1060-1073.
6. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1998; 242:1412.
7. Zanjani ED and Ascensao JL. Erythropoietin. *Transfusion* 1989;29:46-57.
8. Sawyer ST and Hankins WD. The functional form of the erythropoietin receptor is a 78 kDa protein: Correlation with cell surface expression, endocytosis and phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 6849-6853.
9. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983; 20: 61- 80.
10. Zucker S. Anemia in cancer. *Cancer Invest* 1985; 3 : 249-260.
11. Means RT and Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-1647
12. Roodman GD. Mechanisms of erythroid suppression in the anemia of chronic disease. *Blood Cells* 1987; 13: 171-184.
13. Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol* 1994; 21: 3-8.
14. Denz H, Fuchs D, Huber H, et al. Correlation between neopterin, interferon-gamma and hemoglobin in patients with hematological disorders. *Eur J haematol* 1990; 44: 186-189.
15. Beguin Y, Yerna M, Loo M, et al. Erythropoiesis in multipl myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 1992; 82: 648-653.
16. Nordstrom B and Strang P. Microangiopathic hemolytic anemias (MAHA) in cancer: A case report and review. *Anticancer Res* 1993; 13: 1845-1849.
17. Dische S. Radiotherapy and anemia-the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991;1:35-40.
18. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2047-2050.
19. Evans JC and Bergio P. The influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965; 84:709-717.
20. Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, et al. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariate analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:445-455.
21. Quilty PM and Duncan W. The influence of hemoglobin level on the regression and long term local control of transitional cell carcinoma of the bladder following photon irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1735-1742.
22. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, et al. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2077-2083.
23. Bukowski RM. Clinical efficacy of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with cancer. *Erythropoiesis* 1994; 5:108-114.
24. Dusenbery KE, McGuire WA, Holt PJ, et al. Erythropoietin increases hemoglobin during

- radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1079-1084.
25. Lavey RS and Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.
 26. Vijayakumar S, Roach M, Wara W et al. Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 721-729.
 27. Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *BJC* 1998;77: 1996-2002.
 28. Casas F, Vinolas N, Farrus B, et al. Karnofsky Score Benefit of Erythropoietin in Lung Cancer patients Undergoing concurrent Chemoradiation Therapy. Program/Proceedings ASCO, Thirty-Fifth Annual Meeting May 1999, Atlanta, GA, USA, pp:486a.
 29. Hawliczek R and Oismüller R. The Effect of Systematic rHu-Erythropoietin treatment before and during Radiotherapy in Unselected Anemic cancer Patients. Preliminary Results of an Austrian Multicenter Observation Study. Program/Proceedings ASCO, Thirty-Fifth Annual Meeting May 1999, Atlanta, GA, USA, pp:598a
 30. Glaser C, Millesi W, Wanschitz F, et al. rHu-Erythropoietin Treatment Increases Efficacy of Neoadjuvant Radiochemotherapy and improves Cancer Free Survival of Patient with Oral Squamous Cell Carcinoma: A 17 Month Follow up. Program/Proceedings ASCO, Thirty-Fifth Annual Meeting May 1999, Atlanta, GA, USA, pp:399a.
 31. Henke M, Guttenberger R, Barke A, et al. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study. *Radiother Oncol* 1999; 50: 185-190.
 32. Frommhold H, Guttenberger R, Henke M. The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy. The Freiburg experience. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 31-34.
 33. Andreas Engert. Recombinant Human Erythropoietin as an Alternative to Blood Transfusion in Cancer-Related Anemia. *Dis Manage Health Outcomes* 2000;8: 259-272
 34. Lavey RS. Clinical trial experience using erythropoietin during radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 24-30.
 35. Thews O, Koenig R, Kelleher DK, et al. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998; 78: 752-756.
 36. Cleeland CS, Demetri GD, Glaspy JJ, et al. Identifying Hemoglobin Levels for Optimal Quality of Life: Results of an Incremental Analysis. Program/Proceedings ASCO, Thirty-Fifth Annual Meeting May 1999, Atlanta, GA, USA, pp:574a.
 37. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994 Aug 15;84: 1056-1063.
 38. Vamvakas EC and Carven JH. Allogeneic blood transfusion, hospital charges, and length of hospitalization: a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection. *Arch Pathol lab Med* 1998;122:145-151.
 39. Aledort LM and Mohandas K. Transfusion requirements in patients with malignancy. *Semin Hematol* 1996;1:6-9.
 40. Spaeth D, Marchal C, Bataillard A, et al. Updating 1999 of Standards, Options and Recommendations (SOR) for the clinical use of erythropoietin in oncology. Federation of the French cancer centres. *Bull Cancer* 1999; 86: 631-639.