

## GİRİŞ

Anemi, kanser hastalarında sık olarak saptanan bir problem olup olguların %50'den fazlasında izlenmektedir (1). Tümörün tipi, hastalığın evresi, tedaviye bağlı miyelosupresyon, kemik iliği invazyonu, hemoliz, hipersplenizm, enfeksiyonlar ve malnutrisyon aneminin gelişimindeki faktörlerdir (1,2). Bunların yanı sıra, malignitelere diğer kronik hastalıklarda da izlenen hüümöral mekanizmalar aktive olarak, renal tubuluslardan eritropoietin (EPO) salınımının baskılanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle gelişen anemiye yeterli endojen EPO cevabı olmamaktadır (3, 4). Kemoterapi ilaçları da endojen EPO'nun anemiye yanıtını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Özellikle sisplatin, miyelosupresyon yapmasının yanı sıra, renal tubuluslar üzerinde toksik etki göstererek EPO yapımını baskılamaktadır. Bu şekilde sisplatin uygulanan hastalarda giderek derinleşen anemi gelişmekte ve bu anemiye, yeterli endojen EPO cevabı oluşmamaktadır (5).

Anemi kanser hastalarında yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir etkidir. Yorgunluk, güçsüzlük, konsantrasyonda azalma, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı semptomları ortaya çıkabilmektedir (6, 7). Bu durum tedaviye olan uyumu bozabilmekte ve etkin dozda ilaç kullanımına engel olabilmektedir.

Ayrıca anemi kanser hastalarında önemli bir prognostik faktördür (8). Anemi varlığında ölüm riskinin akciğer kanserinde %19, baş-boyun kanserinde %75, prostat kanserinde %47, lenfomalarda ise %67 arttığı gösterilmiştir (9). Tümöral dokularda damarsal yapının yetersiz organizasyonu ve beraberindeki anemi hipoksik ortamın oluşmasına yol açabilmektedir. Hipoksi ile anemi arasındaki ilişki, açıkça ortaya konulmuştur (10-13). Hipoksi ve anemi, serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla etki eden radyoterapi ve bazı kemoterapi ajanlarının tümör üzerinde etkinliğinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu ortamda, tümöral hücrelerde meydana gelen proteomik ve genomik değişiklikler sonucunda, daha saldırgan malign hücre klonları ortaya çıkarak tedaviye direncin oluşmasına

neden olmaktadır (14). Hipoksi varlığında, baş-boyun kanseri, serviks kanseri ve yumuşak doku sarkomlarında lokal nüks oranlarının yüksek, hastalısız sağ kalım ve toplam yaşam süresinin kısa olduğu gösterilmiştir (14-17). Hemoglobın (Hb) seviyesindeki %20 artışın teorik olarak hipoksik tümör volümünü %30 azalttığı gösterilmiştir (18). Kanser hastalarında yaşam kalitesi ölçeklerinin en iyi olduğu Hb seviyesinin 12 g/dl olduğu saptanmıştır (6). Tüm bu bulguların ışığında, kanser hastalarındaki aneminin düzeltilmesinin, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceği kabul edilmektedir (14).

Kanser anemisinde en sık başvuru olan tedavi yöntemi kan transfüzyonudur. Tarama yöntemlerinde olan gelişmelere rağmen akut ve kronik transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon bulaşma riski ve yeterli miktarda kan vericisinin bulunamaması nedeniyle stoklarda yaşanan sıkıntılar transfüzyon uygulamasında en sık rastlanan problemlerdir (19, 20). Ayrıca kan transfüzyonlarının, immunsupresyona neden olduğu gösterilmiştir (21). Kanser hastalarında yoğun transfüzyon yapılan hastalarda rekürrens oranının %37 arttığı saptanmıştır (22). Kolon kanserinde kan transfüzyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve transfüzyon yapılanlarda 2 kat artmış rekürrens riski bulunduğu saptanmıştır (21). Tüm bu olumsuzluklar sonucunda, yaşam kalitesi ölçütleri, Hb değeri 12 g/dl altına indiğinde bozulmasına rağmen, klinisyenler daha düşük Hb değerlerine kadar transfüzyon yapılması için beklemektedirler. Ludwig ve ark (23), geniş kapsamlı yaptıkları bir incelemede kan transfüzyonu için Hb değerinin ortalama 8.3 g/dl 'ye kadar düşmesinin beklenildiğini göstermişlerdir.

Kanser anemisinin tedavisinde rekombinant insan eritropoietini (rHuEPO) kullanımı diğer bir alternatiftir. Halen kullanımda olan 3 tip rHuEPO bulunmaktadır; epoetin alfa, epoetin beta ve darbepoetin alfa. Yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda her üç ajanın da Hb değerlerini yükselttiği, transfüzyon oranlarını azalttığı ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağladıkları gösterilmiştir (6, 24-40). Epoetin alfa ve beta'nın 150-300 IU/kg haftada 3 kez, 10000 IU/gün sabit dozda haftada üç kez veya 30000-60000 IU haftalık dozlarda kullanılması önerilmektedir. Darbepoetin alfa ise 2.25

$\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda haftalık olarak uygulanmaktadır. Klinik kılavuzlarda bu ajanların kanser hastalarında anemi geliştikten sonra (Hb değeri 9-11 g/dl değerlerine gerileyince) başlanması, anemi gelişimini önlemek için proflaktik olarak başlanılmaması önerilmektedir. Tedavi ile hedeflenmesi gereken Hb değerinin ise 12 – 13 g/dl olması belirtilmektedir (41,42).

Kanser hastalarındaki aneminin, tedavi sonuçları ve beklentisel yaşam süresi üzerine olan olumsuz etkisi ortaya konulduktan sonra, aneminin rHuEPO ile düzeltilmesinin etkisi de araştırılmıştır. Littlewood ve ark.ları (6) epoetin alfa'nın kanser anemisindeki etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, yaşam süresi üzerine etkisini de değerlendirmişlerdir. Epoetin alfa uygulanan grupta medyan yaşam süresi 17 ay, plasebo grubunda 11 ay olarak tespit etmişlerdir. Kaplan-Meier survi analizinde epoetin alfa grubunda toplam yaşam süresinin plasebo grubuna göre daha iyi olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Glaser ve ark (43) yaptıkları retrospektif incelemede, indüksiyon tedavisi uygulanan oral kavite ve orofarinks tümörü olan hastalarda rHuEPO uygulananlarda 2 yıllık lokal kontrol ve yaşam sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Yeni yayınlanan kapsamlı bir meta-analizde rHuEPO tedavisi ile, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, yaşam süresine olumlu etkisinin olduğuna işaret eden sonuçlar elde edilmiştir (44). Ancak yakın zamanda hastalık kontrolü ve yaşam sürelerinin rHuEPO gruplarında, kontrol gruplarına göre daha kötü olması nedeni ile sonlandırılan iki prospektif araştırma yayınlanmıştır (45, 46). Her iki çalışmada hasta seçim ve tedavi uygulanma kriterleri ile çalışma sonlandırma noktaları açısından eleştirilse de en azından bazı hasta alt gruplarında rHuEPO başlarken daha dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedirler.

EPO esas olarak böbrek tubuluslarından salgılanan ve kemik iliğinde eritrosit öncül hücrelerindeki reseptörüne bağlanarak bu hücrelerin yaşamasını ve differansiyasyonunu sağlayan glikoprotein yapısında bir hormondur. Böbrekten salgılanmasının uyarılmasında Hipoksinin İndüklediği Faktör-1 (HIF-1) rol oynar. Ancak EPO ve EPO reseptörünün (EPO-R) kemik iliği dışında vasküler endotelial hücreler, kalp kası hücreleri, nöronlar,

makrofajlar, leyding hücreleri, kadın genital traktusu gibi normal dokularda da bulunduğu tespit edilmiştir. Beyinde nöronların iskemik hasardan korunmasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (47, 48). Endometrial dokularda östrojene bağlı proliferasyonda EPO'nun önemli rolü olduğu gösterilmiştir (49). Kansere hücrelerinde yapılan incelemelerde akciğer, meme, mide, malign melanom, prostat, baş-boyun tümörleri, nöroblastom, glioblastom, serviks, over, endometriyum tümörlerinde ve renal hücreli karsinom ile hepatosellüler karsinomda EPO yapımı ve EPO-R varlığı gösterilmiştir (47, 48, 50-59). Tümör hücrelerindeki EPO ve EPO-R'nin fonksiyonel önemi tam anlaşılammış olmakla beraber, tümördeki hipoksik bölgelerde her ikisinin de ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (48, 52-55, 57, 58). Ayrıca EPO ve EPO-R'nin tümör angiogenezinde rol aldığı bulunmuştur (51, 53, 54). Ekzojen EPO uyarısı ile tümör hücrelerinde tirozin fosforilasyonunun olduğu gösterilmiştir (51, 53). Deneysel araştırmalarda EPO uyarımını bloke eden, anti EPO-R antikoru, soluble EPO-R gibi ajanlar kullanıldığında tümör büyüme hızının azaldığı saptanmıştır (51, 57). Tüm bu pre-klinik bulgular EPO ve EPO-R'nün tümör progresyonunda rol alabileceğine işaret etse de, klinik çalışmalarla bu etkinin detaylı olarak araştırılması gerekmektedir.

Akciğer kanserinde EPO-R gösterilmiş olmasına rağmen (50), bunun klinik sonuçlar üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada benzer tedavi yaklaşımları uygulanmış olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında rHuEPO'nun, bilinen diğer klinik prognostik faktörler ile birlikte, lokal progresyon ve/veya yeni metastaz gelişimine kadar geçen süre olarak tarif edilen olaysız yaşam süresine (OYS) etkisini araştırmayı amaçladık..

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı poliklinik arşivinden retrospektif tarama yapılarak 1997 – 2001 yılları arasında akciğer kanseri tanısı almış hastalara ait veriler elde edildi. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi etik kurulundan gerekli onay alındı.

**Hastaların Tespiti ve Verilerin Elde Edilme Planı:** Poliklinik arşiv kayıtlarından patolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış olanlar tespit edildi. Homojen bir grup oluşturmak amacıyla, en az 4 yıllık takip süresi elde edebilmek için 2001 yılı ve öncesinde tedavilerini tamamlamış küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı olanlar çalışmaya alındı.

**Grupların oluşturulması:** Bu şekilde ön tespiti yapılan dosyalardan ilk seçenek tedavisi olarak platin bazlı kemoterapi rejiminden en az 4 kür alanlar, bu kürler sonrasında olay gelişimine kadar düzenli takiplerine devam edilebilenler tespit edildi. Bu hastalar arasından;

**GrupE:** Kemoterapi uygulamaları sırasında en az 4 hafta süre ile rHuEPO uygulaması yapılmış olanlar bu gruba dahil edildi.

**GrupC:** Tanıdan itibaren hastalıklarının takibi süresince rHuEPO uygulaması yapılmamış olan hastalar ile de GrupC oluşturuldu.

Gruplar oluşturulduktan sonra; yaş, cinsiyet, hastalığın tanı konulma zamanı, tanı anındaki evresi ve varsa başvurudaki metastaz bölgeleri, uygulanan lokal tedaviler, palyatif tedaviler, kemoterapi uygulamaları sırasında her kür tedavisi öncesinde saptanan Hb değerleri, yapılan kan transfüzyonu sayıları ve ilk kez hastalıkta progresyonun saptandığı tarih tespit edildi. Progresyonun şekli, varsa yeni metastaz bölgelerinin tespiti yapıldı.

**Olaysız Yaşam Süresi (OYS):** Hastalarda olaysız yaşam süresi şu kriterlere göre hesaplandı:

1- Adjuvan kemoterapi tedavisi alan hastalarda, tanıdan itibaren lokal nüks ve/veya metastazın tespit edildiği zamana kadar geçen süre,

2- Metastatik hastalarda ise; tanıdan itibaren lokal hastalıkta ve/veya tanı anında saptanan metastatik bölgelerde olan ilerlemenin ve/veya yeni metastaz saptanmasına kadar geçen süre olarak belirlendi.

**Lokal İlerleme;** tedaviler ile tam cevap alınan hastalarda lokal nüks olması, lokal rezidü tümörü olan hastalarda ise kitlelerin en büyük iki çapının toplamının %50'den fazla artmış olması olarak kabul edildi.

**Metastazlardaki İlerleme;** ölçülebilir lezyonu olan hastalarda kitlelerin en büyük iki çapının toplamının %50'den fazla artmış olması, kemik metastazı olanlarda ise sintigrafik veya radyolojik olarak saptananlara yeni bölgelerde lezyonların ilave olması olarak tanımlandı.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Gruplardaki değerler ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası şeklinde verildi. Cinsiyet, histopatolojik tanıların, evre, metastaz bölgelerinin dağılımı, tedaviye cevap, gibi binary dataların analizinde ki-kare testi (Fischer's Exact test veya Pearson ki-kare testlerinden hangisi uygun ise) kullanıldı. Ortalama değerlerin istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi kullanıldı, bu teste anlamlılık saptandığında gruplar arasındaki spesifik farklılığı tespit etmek için Mann-Whitney testi uygulandı. Grup içindeki ortalamaların istatistiksel değerlendirmesinde Wilcoxon Testi kullanıldı. OYS ile yaş, metastaz sayısı, uygulanan kemoterapi sayısı, başlangıç Hb değeri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson Korelasyon testinden yararlanıldı. Gruplardaki olaysız yaşam süresine etki eden faktörler Cox Regresyon analizi ile test edildi. Bütün istatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak bilgisayar aracılığıyla yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

1997 - 2001 yılları arasında patolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış toplam 383 hasta tespit edildi. Bunlar arasından kriterlere uygun olan 74 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 27'sinin tedavileri süreci içerisinde rHuEPO aldıkları tespit edildi ve bunlar GrupE'ye alındı. Kalan 47 hasta ile de GrupC oluşturuldu.

Eritropoietin beta sabit olarak haftada 3 kez 5000 Ü kullanılmasına rağmen, hastaların ağırlığına göre doz ortalamamızın  $75.5 \pm 2.2$  Ü/kg olduğunu tespit ettik. Ortalama rHuEPO kullanım süresi  $15,26 \pm 0.83$  hafta (aralık 9-26 hafta) olarak bulundu.

İki gruba ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. GrupE'deki hastaların 5'i (%18.5) kadın, 22'si (%81.5) erkekti. Bu gruptaki yaş ortalaması  $54.8 \pm 1.6$  yıl (aralık; 44 – 73 yıl) olarak saptandı. GrupC'deki hastaların ise 4'ü (%8.5) kadın, 43'ü (%91.4) ise erkekti. Bu grubun yaş ortalamasının  $57.6 \pm 1.2$  yıl (aralık; 40 – 71 yıl) olduğu tespit edildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığı saptandı (sırasıyla  $p=0.165$  ve  $p=0.273$ ).

GrupE'deki hastaların 17'sinde (%63) tanı yassı epitel hücreli (YEH) kanser, 9'unda (%33.3) adenokanser, birisinde (%3.7) ise büyük hücreli kanser şeklindeydi. Bu grupta hastaların evreye göre dağılımı ise; evre IIIA 2 (%7.4), evre IIIB 7 (%25.9), evre IV 18 (%66.7) hasta şeklindeydi. GrupC'de ise YEH kanser tanısı alanların sayısı 30 (%63.8), adenokanser olanların ise 17 (%36.2) kişi olduğu tespit edildi. GrupC 'deki hastaların 5'i (%10.6) evre IIIA, 17'si (%36.2) evre IIIB ve 25'i de(%53.2) evre IV tanısı almışlardı. Her iki grup arasında histopatolojik ve evreler açısından fark olmadığı tespit edildi (sırasıyla  $p=0.378$  ve  $p=0.213$ ).

Tablo 1. Demografik Özellikler.

		GrupE	GrupC
Cinsiyet	Kadın	5 (%18.5)	4 (%8.5)
	Erkek	22 (%81.5)	43 (%91.5)
Yaş (yıl)		54.8±1.6 (44-73)	57.6±1.2 (40-71)
Tanı	Yassı epitel hücreli	17 (%63)	30 (%63.8)
	Adenokarsinom	9 (%33.3)	17 (%36.2)
	Büyük Hücreli	1 (%3.7)	-
Evre	IIIA	2 (%7.4)	5 (%10.6)
	IIIB	7 (% 25.9)	17 (%36.2)
	IV	18 (%66.7)	25 (%53.2)
Kemoterapi	Sisplatin+Etoposid	21 (%77.8)	29 (%61.7)
	Paclitaxel+Karboplatin	6 (%22.2)	18 (%38.3)
Cerrahi	Palyatif	1 (%3.7)	3 (%6.4)
	Küratif	4 (%14.8)	4 (%8.5)
	Yok	22 (%81.5)	40 (%85.1)
Radyoterapi	Palyatif	15 (%55.6)	17 (%36.2)
	Küratif	8 (%29.6)	20 (%42.6)
	Yok	4 (%14.8)	10 (%21.3)
Tedaviye yanıt	Tam	6 (%22.2)	5 (%10.6)
	Parsiyel	4(%14.8)	6 (%12.8)
	Stabil	3(%11.1)	13 (%27.7)
	Progresyon	14(%51.9)	23 (%48.9)
Olaysız yaşam süresi (ay)		14.4±3.14	10.6±0.99



GrupE'deki hastaların 21'ine (%77.8) sisplatin, etoposid ve 6'sına (%22.2) paklitaksel, karboplatinden oluşan kemoterapi rejimleri verildiği tespit edildi. Bu hastalarda kemoterapinin yanı sıra birinde (%3.7) palyatif, 4'ünde (%14.8) küratif cerrahi tedavi öyküsü vardı. Ayrıca 15'ine (%55.6) palyatif, 8'ine (%28.9) küratif radyoterapi uygulanmıştı. Uygulanan tedaviler ile 6 (%22.2) hastada komplet cevap, 4'ünde (%14.8) parsiyel cevap elde edildiği tespit edildi. Üç (%11.1) hastada stabil hastalık varken, 14'ünde (%51.9) progresyon olduğu saptandı.

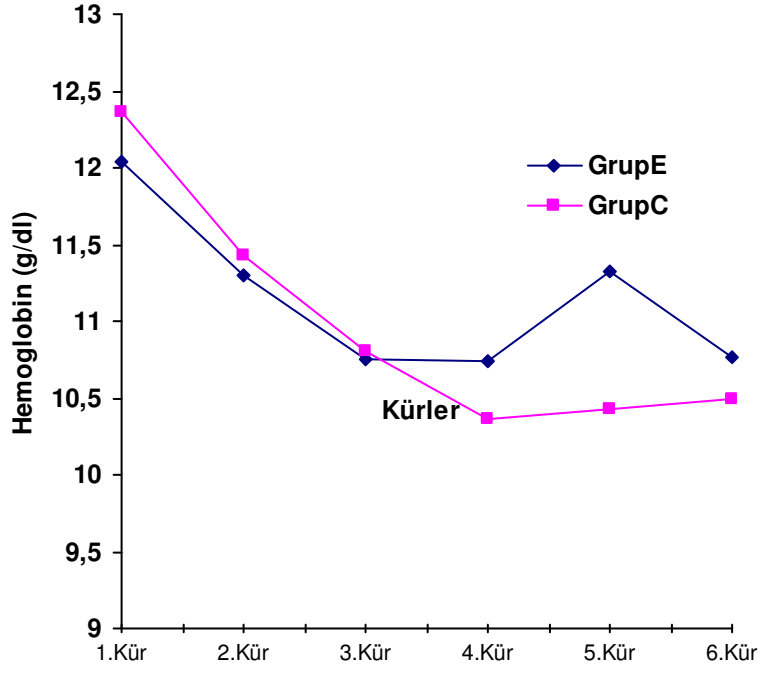
GrupC'deki tedavi rejimlerine bakıldığında 29 (%61.7) hastaya sisplatin, etoposid ve 18'ine (%38.3) paklitaksel, karboplatin uygulandığı saptandı. Hastaların 3'üne (%6.4) palyatif, 4'üne (%8.5) küratif cerrahi de yapıldığı tespit edildi. Palyatif radyoterapinin 17'sine (%36.2), küratif radyoterapinin ise 20'sine (%42.6) uygulandığı saptandı. Bu tedaviler sonunda 5'inde (%10.6) komplet cevap ve 6'sında (%12.8) parsiyel cevap alındığı tespit edildi. 13 (%27.7) hastada stabil hastalık varken, 23'ünde (%48.9) progresyon olduğu saptandı. İki grup arasında uygulanan tedaviler ve alınan cevaplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (sırasıyla  $p=0.545$  ve  $p=0.673$ ).

İki grupta başlangıçta metastatik olan hastalardaki metastazların dağılım bölgeleri Tablo 2'de verilmiştir. GrupE'de başvuru anında metastatik olan 18 hastanın on birinde tek bölgede, altısında iki bölgede ve birinde 3 bölgede metastaz bulunuyordu. GrupC'de ise 25 metastatik hastanın 19'unda tek bölgede, 6'sında 2 bölgede metastaz vardı. GrupE'de en fazla metastazın kemiklerde olduğu, bunu sırasıyla sürrenal, karşı akciğer ve karaciğerin izlediği tespit edildi. GrupC'de ise karşı akciğere en sık metastazın olduğu ve bunu kranial, sürrenal ve kemiğin izlediği saptandı. Her iki grup arasında metastaz bölgelerinin dağılımı açısından bakıldığında, sadece kemik metastazının GrupE'de daha fazla olduğu ( $p=0.024$ ), diğer metastaz bölgelerinin dağılımı açısından fark olmadığı saptandı.

Tablo 2. Tanı anındaki ve yeni metastaz bölgelerinin dağılımı.

Metastaz Bölgeleri	GrupE		GrupC	
	Başlangıçta	Yeni	Başlangıçta	Yeni
Karaciğer	3	4	3	3
Sürrenal	4	2	4	4
Kemik	8	4	4	5
Kranial	2	4	8	8
Karşı Akciğer	4	5	10	7
Uzak LAM	4		1	1
Cilt	1		-	
Böbrek	-		1	

İki gruptaki hemoglobin seyirleri Grafik 1’de ve değerler Tablo 3’de gösterilmiştir. GrupE’de birinci kür öncesi ölçülen Hb (Hb<sub>1</sub>) değeri 12.04±0.29 olarak saptandı. GrupC’de ise Hb<sub>1</sub> değeri 12.36±0.22 olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında tedaviye başlangıç değeri açısından anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0.386). GrupE’de Hb<sub>1</sub>’in 3. ve 6. kürden önce ölçülenden Hb değerlerinden (Hb<sub>3</sub> ve Hb<sub>6</sub>) daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,003 ve p=0,019). Hb<sub>3</sub> ile Hb<sub>6</sub> arasında ise fark tespit edilmedi (p=0,819). Oysa GrupC’ye bakıldığında hemoglobin değerlerinin progresif düşme eğiliminde olduğu tespit edildi. Bu grupta Hb<sub>1</sub>, Hb<sub>3</sub> ve Hb<sub>6</sub>’dan anlamlı oranda yüksek bulundu (her iki değer içinde p<0.0001). Bu grupta Hb<sub>3</sub> de Hb<sub>6</sub>’dan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı (p=0.014). Bu iki grup arasında her bir kemoterapi siklusu öncesi ölçülen hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında, sadece 5. kürden önce ölçülen hemoglobin değerlerinin (Hb<sub>5</sub>) GrupE’de anlamlı düzeyde yüksek olduğu, diğer değerler arasında fark olmadığı saptandı (Hb<sub>5</sub> için p=0.015).



Grafik 1. Gruplardaki hemoglobin seyri

Tablo 3. Gruplardaki Hemoglobin değerleri (g/dl).

Grup/Kür	1. kür	2. kür	3. kür	4. kür	5.kür	6. kür
GrupE	12.04±0.29	11.29±0.22	10.75±0.28	10.74±0.22	11.33±0.28	10.77±0.31
GrupC	12.35±0.22	11.43±0.19	10.8±0.22	10.36±0.20	10.43±0.23	10.49±0.22

GrupE'de toplam 68 ve GrupC'de 129 adet transfüzyon yapıldığı tespit edildi. Ortalama transfüzyon sayısı GrupE'de  $2.59\pm 0.53$  ve GrupC'de  $2.74\pm 0.43$  olarak tespit edildi. İki grup arasında transfüzyon ortalaması açısından fark saptanmadı ( $p=0.481$ ). GrupE'de transfüzyon yapılmadan kemoterapi tedavisini tamamlayan hasta sayısının 10 (%37), GrupC'de ise 16 (%34.04) olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı saptandı ( $p=1.00$ ).

Tablo 4. Tedavi sonrası izlenen olayların dağılımı.

OLAY	GrupE	GrupC
Primer Kitlede Progresyon	1	18
Yeni metastaz	14	26
Varolan Metastazda Progresyon	8	3
Olay Yok	4	-
Toplam	27	47

Tedavi sonrası takiplerde saptanan olayların dağılımı Tablo 4'de gösterildi. GrupE'deki gözlenen olayların dağılımına bakıldığında; bir hastada primer kitlede progresyon, 14'ünde yeni metastaz gelişimi, 8'inde var olan metastazlarda progresyon saptanırken 4 hastanın halen olay gelişimi olmadan yaşamlarını sürdürdükleri tespit edildi. Bu 4 hastanın tanı anındaki evrelerine bakıldığında iki olgunun evre IIIA ve birer olgunun evre IIIB ve IV olduğu saptandı. GrupC'de ise tüm hastalarda olay gelişimi vardı. Bu gruptaki hastaların 18'inde primer kitlede progresyon, 26'sında yeni metastaz gelişimi ve 3'ünde var olan metastazlarda progresyon şeklinde hastalıkta ilerleme olduğu saptandı. Primer kitlede progresyon şeklinde olan hastalık ilerlemesinin GrupE'de belirgin olarak GrupC'dekinden az olduğu gözlemlendi ( $p<0.0001$ ).

GrupE'de OYS ile yaş, uygulanan kemoterapi rejimi, uygulanan kemoterapi sayısı ve Hb<sub>1</sub>, Hb<sub>3</sub> ile Hb<sub>6</sub> değerleri ile ilişki saptanmazken, başlangıçtaki metastaz sayısı ile anlamlı düzeyde negatif ilişki tespit edildi (r=0.45, p=0.02). Aynı zamanda rHuEPO'nun Ü/kg olarak uygulanma dozu ve süresi ile OYS arasında ilişki saptanmadı. Başlangıçtaki metastaz bölgelerinden karşı akciğer (p=0.003, exp=34.18), kemik (p=0.017, exp=5.34) ve uzak lenf nodu (p=0.001, exp=374,4) metastazının bulunmasının OYS üzerinde önemli risk faktörü olduğu tespit edildi.

GrupC'de ise yaş, uygulanan kemoterapi rejimi, tanı anındaki metastaz sayısı, Hb<sub>1</sub>, Hb<sub>3</sub> ile Hb<sub>6</sub> değerlerinin OYS ile ilişkisi gösterilemedi. Bu grupta uygulanan kemoterapi sayısı ile pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.43, p=0.003). Ayrıca başvuru anında olan metastaz bölgeleri ile OYS arasındaki risk ilişkisine bakıldığında, hiçbir metastaz bölgesinin, GrupE'deki gibi bir risk artışına neden olmadığı tespit edildi.

GrupE'de OYS 14.4±3.14 ay, GrupC'de ise 10.6±0.99 ay olarak saptandı. rHuEPO uygulanan grupta ortalama OYS daha uzun tespit edilse de bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı tespit edildi (p=0.955). Transfüzyon yapılan hastaların OYS'i 10.58±9.9 ay, yapılmayanları ise 14.58±13.32 ay olarak saptandı. Transfüzyon yapılmayan hastalarda daha uzun OYS olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı gözlemlendi (p=0.573). Tanı anındaki hastalık evresine göre OYS'lerine baktığımızda; Evre IIIA olan hastalarda 27.26±7.5 ay, Evre IIIB'de 13.17±2.03 ay ve Evre IV hastalarda ise 8.84±1.19 ay olarak saptandı. Evre ilerledikçe OYS'nin anlamlı olarak kısaldığı tespit edildi (Evreler arası karşılaştırma; Evre IIIA-IIIB p=0.0026, Evre IIIA-IV p=0.001, Evre IIIB-IV p=0.005). Uygulanan cerrahinin OYS üzerine etkisine bakıldığında; küratif cerrahi uygulanan hastalarda 24.5 ±7.1 ay, palyatif cerrahi uygulananlarda 11.75±4.02 ay ve cerrahi yapılmayanlarda ise 10.38±1.14 ay olarak bulundu. Sadece küratif cerrahi olanlarla cerrahi uygulanmayan hastaların OYS ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (p=0.008). Radyoterapi uygulanan hastalardan küratif radyoterapi yapılanlarda OYS 17.25±2.7 ay, palyatif uygulananlarda 9.66±1.5 ay ve

radoterapi uygulanmayan hastalarda  $7.0\pm1.13$  ay olduğu tespit edildi. Küratif radoterapi alanlardaki OYS'nin, radoterapinin palyatif amaçlarla uygulandığı veya uygulanamadığı hastalara göre anlamlı düzeyde uzun olduğu saptandı ( $p<0.005$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser hastalarında anemi sık olarak rastlanan ve yaşam kalitesini bozan bir bulgudur (6,7). Ayrıca tedaviye cevabı da kötü yönde etkilemektedir (8,9). Hipoksi tedaviye dirençli ve daha saldırgan tümör gruplarının oluşmasına sebep olmaktadır. Anemi tümörde hipoksik ortam gelişimine neden olan en önemli faktörlerdendir. Aneminin düzeltilmesi ile tümördeki hipoksininde düzeldiği gösterilmiştir (10-14, 18). Bu nedenle kanser hastalarındaki aneminin tedavisi önemlidir. Tedavi için kan transfüzyonu en sık kullanılan metottur. Ancak kan transfüzyonu ile reaksiyon gelişmesi, enfeksiyon bulaşması, immunsupresyon oluşması gibi risklerin bulunmasının yanı sıra, her zaman yeterli miktarda kan bulunamaması da ayrı bir sorundur. Ayrıca kan transfüzyonu yapılan kanser hastalarında tedavi sonuçlarında kötüleşme olduğu da gösterilmiştir (19-22). rHuEPO'nun ilk önce diyaliz hastalarında etkin ve güvenli bir ajan olduğu gösterilmiştir. Kanser hastalarında da anemiye karşın endojen EPO cevabının yetersiz olduğu tespit edildikten sonra rHuEPO'nun kullanımı gündeme gelmiştir (3, 4). Yapılan çalışmalarda rHuEPO türevlerinin kanser anemisini düzeltmede etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (6, 24-40). Geniş klinik kılavuzlarda da rHuEPO türevlerinin kanser anemisinde kullanılması önerilmektedir (41, 42). rHuEPO tedavisinin kanser hastalarındaki yaşam süresine etkisini inceleyen geniş prospektif çalışma bulunmamakla beraber, tedavi cevaplarında ve yaşam sürelerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (6, 43, 44). Ancak yakın zamanda yayınlanan, meme ve baş-boyun kanseri olgularının yer aldığı iki çalışma rHuEPO uygulamasının kanser tedavisi sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği gözlemlendiği için erken sonlandırıldığı bildirilmiştir (45, 46).

Akciğer kanseri aneminin sık görüldüğü solid organ tümörlerindendir (60). Bu hastalarda aneminin sık olması sisplatin ve karboplatin bazlı tedavilerin yaygın olarak kullanılmasıyla da ilişkilidir. KHDAK'de hafif ve orta düzeyde anemi (Hb 8-10 g/dl) %10 – 73, ciddi düzeyde anemi ise %5 – 42 oranında izlenmektedir (7). Akciğer kanserinde kemoterapi uygulamaları ile

beraber progresif Hb düşüşü izlenmektedir (5). Bu hastalarda anemi tedavi sonuçlarını da etkilemektedir. Evre IIIA KHDAK hastalarında tümör kontrolünün ve yaşam süresinin anemik hastalarda kısa olduğu, tedavi öncesi Hb düzeyinin yüksek olması ile kemoradyasyon tedavisine cevabın da düzeldiği gösterilmiştir (61). Diğer bir retrospektif analizde tedavi başlangıcındaki Hb değerinin 11 g/dl ve üzerinde olmasının ileri evre KHDAK olan hastalarda daha iyi yaşam süresiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (62). Karboplatin-Vinorelbine uygulanan KHDAK hastalarında Hb değeri 13 g/dl ve üzerinde olanların daha iyi yaşam süresine sahip olduğu izlenmiştir (63). Aynı şekilde Hb seviyesinin 12 g/dl ve altında olmasının indüksiyon kemoterapisi uygulanan evre III KHDAK tanısı olan hastalarda yaşam süresi açısından kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (64). Evre IIIA akciğer kanserinde kemoradyoterapi süresince düşen Hb düzeylerinin toplam yaşam süresine olumsuz etkisinin olduğu saptanmıştır (65). Aneminin akciğer hastalarında %19 ölüm riskinde artışa neden olduğu bir meta analizde gösterilmiştir (9). Bu çalışmalar KHDAK'de aneminin önemli bir prognostik faktör olduğunu ve tedavi edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Akciğer kanserindeki aneminin tedavisinde rHuEPO türevlerinin etkinliğini araştıran bir çok çalışma vardır. Bu araştırmalarda rHuEPO çeşitli doz ve şemalarda kullanılmış ve hepsinde Hb değerlerinde yükselme, transfüzyon oranlarında azalma saptanmıştır (24, 36-38, 66-69).

Akciğer kanserinde aneminin yaşam süresine olumsuz etkisinin olduğunu gösterilmiş olmasına rağmen, rHuEPO ile aneminin düzeltilmesinin etkisini inceleyen kapsamlı çalışma yoktur. Rezeke edilemeyen evre II – IIIB KHDAK tanısı olan 21 hastaya indüksiyon kemoterapisi sonrasında kemoradyoterapinin uygulandığı bir çalışmada medyan yaşam süresinin rHuEPO tedavisi alanlarda daha uzun olduğu gözlenmiş, ancak bunun istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır (60). Sisplatin bazlı kemoterapi sonrasında radyoterapi uygulanan 51 KHDAK ve KHAK olgusunda rHuEPO tedavisi alanlarda daha uzun yaşam süresi olduğu izlenmiştir (70). Vansteenkiste ve ark (36), darbepotein uyguladıkları KHDAK ve KHAK tanısı olan hastalarda medyan yaşam süresini 46 hafta, plasebo



grubunda ise 34 hafta bulmalarına rağmen yine istatistiksel fark saptamamışlardır. Bizde çalışmamızda, benzer şekilde, rHuEPO alan hastalarda kontrol grubuna göre daha uzun OYS saptamamıza rağmen bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığını gözlemledik (rHuEPO grubunda  $14.4 \pm 3.14$  ay, kontrol grubunda  $10.6 \pm 0.99$  ay,  $p=0.955$ ). Çalışmamızda tanı olarak sadece KHDAK tanıları olan ve hastalığı için gerekli tüm tedavi modalitelerinin uygulandığı olguların yer alması, diğer çalışmalardan daha homojen bir hasta grubunu inceleme imkanı vermektedir. Ayrıca önceki çalışmalarda Hb değerindeki yükselme ile paralel olarak yaşam süreleri üzerinde olumlu sonuçların elde edildiği belirtilmektedir. Çalışmamızda kontrol grubu ile benzer Hb ve transfüzyon düzeyleri olmasına karşın rHuEPO ile OYS'de olumlu etkinin izlenmiş olması da önemlidir. Bu durum rHuEPO'nun Hb'deki düzelmeye farklı mekanizmalar aracılığıyla da yaşam süresine etkili olabileceğini akla getirmektedir. Akciğer kanserinde tümör hücrelerinde yer alan EPO-R'lerinin bunda bir rolü olabilir. Ancak bu konuyu araştıran çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

İki gruptaki OYS üzerine etki eden diğer faktörlere bakıldığında rHuEPO uygulanan grupta başvuru anında birden fazla bölgede metastaz bulunması ile karşı akciğer, kemik ve uzak lenf nodu metastazının bulunmasının olay gelişimi açısından ciddi birer risk faktörü olduğunu gözlememize rağmen, kontrol grubunda böyle bir ilişki saptamadık. Literatürde bu tür yayılımı olan hastaların hastalık progresyonu açısından risk altında olduğunu gösteren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak klinik pratik uygulama açısından çok önemli olabilecek bu durumun araştırılması çok önemlidir. Çünkü bu tür hastalık yayılımı bulunan akciğer kanseri olgularında rHuEPO'nun progresyona neden olabileceğine işaret etmektedir. Konunun geniş hasta grupları ile araştırılması gerekmektedir. Ayrıca iki çalışmada (62-64) başlangıç Hb düzeyinin akciğer kanserinde önemli bir prognostik faktör olduğu bulunmasına karşın, biz bu şekilde bir ilişki de saptamadık.

İki grup arasında saptanan olayların dağılımına bakıldığında rHuEPO alan grupta lokal kontrol oranının belirgin olarak daha iyi olduğunu saptadık. Biri metastatik hasta olmak üzere , 4 hastanın da her hangi bir olay gelişimi olmadan yaşamaya devam ettiklerini tespit ettik. Literatürde de benzer şekilde lokal kontrolün rHuEPO kullanılan grupta daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır, ancak bunlar radyoterapinin lokal etkinliğinin arttığını göstermektedirler (43, 71). Biz çalışmamızda radyoterapi alanlar dışında tüm tedavi yöntemleri uygulanmış olanlarda da lokal kontrol oranının arttığını gösterdik. Bu bulgular da rHuEPO'nun, aneminin düzeltilmesinden bağımsız olarak tedavi sonuçlarına olumlu etkilerinin olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca tedavi sonuçlarında izlenen bu iyileşmenin OYS'de gözlemlendiğimiz olumlu sonuca etkisinin olabileceğini akla getirmektedir.

Evre, akciğer kanserinde yaşam süresini belirleyen en önemli faktördür. Erken evre hastalarda küratif tedavi yöntemleri uygulanırken, metastatik olgularda tedavinin asıl hedefi palyasyonun sağlanması olmaktadır (72). Çalışmamızda OYS üzerindeki belirleyici en önemli faktörün klinik evre olduğunu saptadık. Evre ilerledikçe OYS'nin belirgin olarak kısalmakta olduğunu tespit ettik. Küratif cerrahi ve/veya radyoterapi alan, yani yeterli ve etkin lokal tedavi uygulanabilmiş olan ve sonrasında adjuvan kemoterapi uyguladığımız hastalarda OYS'nin, palyatif tedavi uygulanan ileri evre hastalardakinden anlamlı oranda uzun olduğunu tespit ettik. Bu durumda erken evre hastalarda daha etkin tedavi uygulanabildiğini ve daha iyi hastalık kontrolünün sağlanabildiğini desteklemektedir.

Kan transfüzyonlarının rekürrens oranını arttırdığı ve önemli bir prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir (21,22). Bizde istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de, transfüzyon yapılmayan hastalarda daha uzun OYS olduğunu gözlemledik. Transfüzyon yapılması ile oluşan immunsupresyonun hastalığın kontrolünü engellemesi nedeniyle rekürrens oranlarında artma olduğu belirtilmiştir (21). Akciğer kanserinde, hastalık progresyonuna transfüzyon yapılmasının etkisini araştıran klinik çalışma mevcut değildir. Ancak anemi nedeniyle oluşan hipoksi sonucunda tedavi cevaplarının kötüleştiği gösterilmiştir (14-18). Genel olarak Hb değerlerinde

ciddi düzeyde düşme olduktan sonra transfüzyon yapılmaktadır. Bu Hb düzeylerinde ise tümörde belirgin hipoksi oluşmaktadır. Hipoksi varlığında tümöral dokuda daha agresif ve tedaviye dirençli hücre klonlarının geliştiği saptanmıştır (14). Transfüzyon yapılması için düşük Hb düzeylerinin kabul edilmesi, tümörde uzun süre hipoksik ortamın olmasına ve bu da tedavi direncinin gelişmesine neden olmaktadır. Tedavi süresince Hb düzeylerinin normal sınırlar içerisinde tutulmaya çalışılması gerekmektedir. Hb değerinin 11-13 g/dl arasında tutulmasının akciğer kanserinde tedavi sonuçları açısından önemli olduğunu göstermişlerdir (62-64).

Zarogoulidis ve ark (73) KHAK olgularında, düşük doz rHuEPO'nun da anemiye önlemede etkin olduğunu ve transfüzyon ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir. Diğer çalışmalarda önerilen doz ise 150 Ü/kg haftada üç kez uygulama ile 8 haftada cevap alınmaz ise dozun iki katına çıkarılması şeklindedir. Bizim çalışmamızda da kullandığımız Epo Beta dozu, rutinde önerilen dozun yaklaşık yarısı kadardır. Bu doz ile Hb değerlerinde 3. kürden sonra yükselme elde etmemize rağmen sadece 5. kürden önce ölçülen değer kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Transfüzyon oranlarına ve transfüzyon yapılmadan tedavilerini tamamlayan hastaların sayılarına baktığımızda ise iki grup arasında anlamlı fark saptayamadık. Bu da rHuEPO tedavisiyle Hb değerlerinde yükselme ve transfüzyon oranlarında iyileşme amaçlandığında düşük doz tedavinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

EPO salınımının ve EPO-R varlığının normal dokular haricinde tümöral dokularda da gösterilmiş olması rHuEPO'nun kanser anemisinin tedavisinde kullanılması sonucunda tümöral progresyona neden olabileceği yönünde şüphelere neden olmaktadır. EPO fizyolojik şartlarda kemik iliğindeki eritroid seri hücrelerinde apoptotik ölümü engeller, proliferasyonlarına ve diferansiyasyonlarına neden olur (51). EPO bu hücrelerdeki anti-apoptotik etkisini bcl-2 ve bcl-X<sub>L</sub> artışı ile göstermektedir (52). İskemik nöron hasarının da EPO aracılığıyla önlenemediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (47). İn vitro olarak otokrin salgılanan EPO'nun meme kanser hücrelerinde, hipoksi aracılığıyla indüklenen apoptozisi, bcl-2 ve bcl-X<sub>L</sub> artışıyla engellediği

gösterilmiştir (52). Ayrıca tümör vasküler yatağındaki endotel hücrelerinde EPO-R varlığının saptanması angiogenezisde de EPO'nun rolü olduğunu düşündürmektedir (51, 53, 54). EPO uyarımının blokajı ile tümör proliferasyonun durdurulduğunun deneysel olarak gösterilmesi EPO'nun tümöral gelişim ve yayılım açısından önemli bir faktör olabileceği şüphelerini arttırmıştır (51, 57). İn vitro ve deneysel çalışmalarda EPO'nun tümöral gelişime neden olduğuna ilişkin bulgular olmasına karşın, rHUEPO ile yapılan iki çalışma dışındaki tüm araştırmalarda klinik cevaba ve yaşam süresine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (6, 36, 43, 44, 60, 70). Randomize, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü metastatik meme kanseri olgularında epoetin alfa uygulaması ile mortalite oranlarının rHuEPO grubunda fazla bulunması nedeniyle çalışma erken kapatılmıştır (45). Başlangıçta Hb değerleri normal olan ve ilk seçenek tedavilerini alan metastatik meme kanserli hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 12 ay boyunca Hb değerleri normal sınırlarda kalacak şekilde epoetin alfa tedavisi almışlardır. rHuEPO uygulanan grupta ilk dört aydaki mortalite oranı yüksek bulunması nedeni ile çalışma sonlandırılmıştır. Ancak sonraki takiplerde 19 ay içerisinde survi eğrilerinin çakıştığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın verileri bağımsız araştırmacılar tarafından incelendiğinde randomizasyon esnasında ileri yaş, düşük performans statusu ve daha yaygın hastalığın bulunması gibi kötü prognostik faktörlere sahip hastaların EPO grubunda daha fazla oranda yer aldığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra çalışma dizaynının meme kanserinde yaşam süresi için önemli olan prognostik faktörleri yeterince değerlendirecek şekilde planlanmadığı gözlenmiştir (43). İkinci çalışma ise baş-boyun kanseri tanısı ile radyoterapi alacak olan anemik hastalara 300 IU/kg haftada üç kez epoetin beta uygulanması ile plaseboyu karşılaştırmıştır. Bu araştırmada Hb değerlerinin yükseldiği ancak lokal nüksüz ve toplam yaşam süresinin EPO grubunda, plasebo grubuna göre kısa olduğu saptanmıştır (46). Ancak bu çalışmada da bir çok metodolojik hatalar olduğu yönünde yoğun eleştiriler vardır (74). EPO grubunda yaşam süresini olumsuz yönde etkilediği bilinen yoğun sigara içiciliği, rekürrens veya evre IV hastalık gibi olumsuz prognostik faktörlere sahip hastaların daha fazla oranda yer aldığı saptanmıştır (74).

Diğer pek çok araştırmada olduğu gibi (6, 36, 43, 44, 60, 70) biz de çalışmamızda rHuEPO'nun tedavi sonuçlarına ve OYS'ye olumlu etkilerinin olduğunu saptadık. Çalışmamız retrospektif olmasına ve az sayıda hasta içermesine rağmen, önemli prognostik faktörlerin dağılımı açısından homojen olan iki grubun karşılaştırmış olması nedeniyle elde edilen sonuçların güvenilirliği yüksektir.

Sonuç olarak kanser hücrelerinde EPO yapımı ve EPO-R olmasına ve deneysel çalışmalarda bu durumun tümör progresyonuna neden olabileceği gösterilmiş olmasına rağmen yapılan klinik incelmelerde ve bizim çalışmamızda bunu destekler bulgu saptanmamıştır. İki araştırmada rHuEPO'nun tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiş ise de her ikisinde de metodolojik yönden pek çok hatanın olması güvenilirliklerini azaltmaktadır. Çalışmamızda OYS'nin rHuEPO kullanımı ile daha iyi olma trendinde olduğunu tespit ettik. Bu durum EPO grubunda lokal kontrolün daha iyi olması ile bağlantılı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak EPO grubunda hastalık yaygınlığının fazla olması, karşı akciğer, kemik ve uzak lenf nodu metastazlarının bulunmasının ciddi yönde risk oluşturduğunu saptadık. Bu da en azından bazı grup hastalarda rHuEPO tedavisinin, kanser tedavisinde alınan cevabı kötüleştirebileceği yönünde uyarıcı niteliktedir. Şu an için kanser ile ilişkili aneminin düzeltilmesinde klinik kılavuzlarda belirtilen endikasyonlar dahilinde rHuEPO kullanılmasının tümör progresyonuna neden olduğunu destekler yeterli veri yoktur. Aksine aneminin düzeltilmesi ve rHuEPO uygulanması ile daha iyi tedavi sonuçları alındığını yönündeki klinik kanıtlar giderek artmaktadır. Çalışmamız retrospektif analiz olmasına karşın akciğer kanserinde, rHuEPO uygulaması ile anemide beklenen düzelme olmadan, spesifik tedaviye olumlu sonuçların alındığını gösteren ilk çalışmadır. Bu durum rHuEPO'nun aneminin düzeltilmesi ile oluşan etkinin dışındaki bir mekanizma ile tedavinin etkinliğini arttırdığını göstermektedir. Daha kesin sonuçlar için geniş, kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Dicato M, Duhem C, Berchem G, Ries F. Clinical benefit from erythropoietin. *Curr Opin Oncol* 2000;12:297-302.
2. Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin Oncol* 1998;25:27-34.
3. Nowrousian MR, Kasper C, Oberhoff C et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer RMB (eds). *rhErythropoietin in cancer supportive treatment*. 1<sup>st</sup> edition. New York: Marcel Dekker Inc; 1996. 13-34.
4. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 1990;322(24):1689-92.
5. Wood PA, Hrushesky WJM. Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995;95:1650-59.
6. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercaemmen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74.
7. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Invest* 1999;91:1616-34.
8. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haem* 2005;27:1-13.
9. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001;91:2214-21.
10. Höckel M, Vorndran B, Schlenger K et al. Tumor oxygenation: a new predictive parameter in locally advanced cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1993;26:141-49.

11. Stadler P, Becker A, Feldmann H et al. The hypoxic subvolume influences the prognosis of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:147.
12. Vaupel P, Mayer A, Briest S et al. Oxygenation gain factor: a novel parameter characterizing the association between hemoglobin level and the oxygenation status of breast cancers. *Cancer Res* 2003;63:7634-37.
13. Vaupel P, Thews O, Mayer A et al. Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther Onkol* 2002;178:727-31.
14. Harrison L, Blacwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *The Oncologist* 2004;9:31-40
15. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW et al. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999;53:113-17.
16. Rudat V, Vanselow B, Wollensack P et al. Repeatability and prognostic impact of the pretreatment pO<sub>2</sub> histography in patients with advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:31-37.
17. Sundfor K, Lyng H, Trope CG et al. Treatment outcome in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: relationships to pretreatment tumor oxygenation and vascularization. *Radiother Oncol* 2000;54:101-7.
18. Degner FL, Sutherland RM. Mathematical modelling of oxygen supply and oxygenation in tumor tissues: prognostic, therapeutic, and experimental implications. *Int J radit Oncol Biol Phys* 1988;78:397.
19. Mohandas K, Aledort L. Transfusion requirements, risks and cost for patients with malignancy. *Transfusion* 1995;35:427-30.
20. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors;1991 to 1996. *JAMA* 2000;284:229-35.

21. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:371-79.
22. Beguin Y. A risk-benefit assessment of epoetin in the management of anaemia associated with cancer. *Drug Safety* 1998;19:269-82.
23. Ludwig H, Barret-Lee PJ, Gascon P, Schneider M, Van Belle S. European cancer anemia survey (eECAS) defines factors surrounding anemia in thousands cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:378a (abstract 1546).
24. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-82.
25. Shasha D, George MJ, Harrison LB. Once-weekly dosing of epoetin alfa increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1072-79.
26. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procit study group. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25.
27. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218-34.
28. Quirt I, Robeson C, Lau CY et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4126-34.
29. Österborg A, Branderg Y, Molostova V et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin,



- epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:2486-94.
30. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin  $\beta$  on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003;88:988-95.
  31. Oberhoff C, Neri B, Amadori D et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol* 1998;9:255-60.
  32. Glimeus B, Linne T, Hoffman K et al. Epoetin beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:434-40.
  33. Gazzola M, Beuin Y, Kloczko J, Spicka I, Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003;122:386-93.
  34. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122:394-403.
  35. Kotasek D, Steger G, Faught W et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Cancer* 2003;39:2026-34.
  36. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1211-20.
  37. Schwartzberg LS, Yee LK, Senecal FM et al. A randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung, or gynecologic cancer. *The Oncologist* 2004;9:696-707.

38. Ariganello O, Mancuso A, Di Mofetta M et al. A new induction schedule of epoetin alfa 40.000 IU in anemic patients with advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46:119-24.
39. Crawford C, 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;95:888-95.
40. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer. *Cancer* 2004;101:1720-32.
41. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-4107.
42. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2201-216.
43. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of pre-operative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:705-15.
44. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:489-98.
45. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. BEST Investigators and Study Group. *Lancet Oncol* 2003;4:459-60.
46. Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
47. Farrell F, Lee A. The erythropoietin receptor and its expression in tumor cells and other tissues. *The Oncologist* 2004;9:18-30.

48. Arcasoy MO, Amin K, Chou SC et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: relationship to tumor hypoxia. *Clin Cancer Res* 2005;11:20-27.
49. Yasuda Y, Masuda S, Chikuma M, Inoue K, Nagao M, Sasaki R. Estrogen-dependent production of erythropoietin in uterus and its implication in uterine angiogenesis. *J Biol Chem* 1998;273:25381-87.
50. Kayse K, Gabius HJ. Analysis of expression of erythropoietin binding sites in human carcinoma by the biotinlated ligand. *Zentralbl Pathol* 1992;138:266-70.
51. Yasuda Y, Fujita Y, Masuda S et al. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumours of female reproductive organs. *Carcinogenesis* 2002;23:1797-1805.
52. Acs G, Chen M, Xu X et al. Autocrine erythropoietin signaling inhibits hypoxia-induced apoptosis in human breast carcinoma cells. *Cancer Letters* 2004;214:243-51.
53. Acs G, Acs P, Beckwith SM et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001;61:3561-65.
54. Ribatti D, Marzullo A, Nico B, Crivellato E, Ria R, Vaca A. Erythropoietin as an angiogenic factor in gastric carcinoma. *Histopathology* 2003;42:246-50.
55. Acs G, Zhang PJ, Rebbeck TR, Acs P, Verma A. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:969-81.
56. Brower V. Normal and neoplastic prostate cells have EPO receptors. *Lancet Oncol* 2003;4:69.
57. Acs G, Xu X, Chu C, Acs P, Verma A. Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma. *Cancer* 2004;100:2376-86.
58. Acs G, Zhang PJ, McGrath CM et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol* 2003;162:1789-806.

59. Arcaoy MO, Amin K, Karayal AF et al. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest* 2002;82:911-8.
60. Morère JF. Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46:149-156.
61. Robnett TJ, Machtay M, Hahn Sm et al. Pathological response to preoperative chemoradiation worsens with anemia in non-small cell cancer patients. *Cancer J* 2002;8:263-7.
62. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
63. Hansen O, Baekke J, Hansen KH et al. The need for transfusion of packed red blood cells in palliative chemotherapy with carboplatin-vinorelbine in advanced NSCLC when no erythropoietin is used. *Lung Cancer* 2003;41:S91(AP-1).
64. Burkers RL, Card CM, Ginsberg RJ et al. Anaemia as a prognostic factor in induction chemotherapy for stage IIIA N2 non small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003;41:S156.
65. MacRae R, Shyr Y, Jhonson D, Choy H. Declining hemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer is significant. *Radiother Oncol* 2002;64:37-40.
66. Vansteenkiste J, Tomita D, Rossi G, Pirker R. Darbepoetin alfa in lung cancer patients on chemotherapy: a retrospective comparison on outcomes in patients with mild versus moderate-to-severe anaemia at baseline. *Support Care Cancer* 2004;12:253-62.
67. Hardut D, Wiesenberger K, Minar W et al. Epoetin beta in patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 2003;41:S264.
68. Crawford J, Demetri GD, Gabrielove JL et al. Clinical benefits of epoetin alfa therapy in patients with lung cancer. *Clin LUNG Cancer* 2002;3:180-90.
69. Kunikane H, Watanabe K, Fukuoka M et al. Double-blind randomized control trial of effect of recombinant human erythropoietin on

- chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2001;6:296-301.
70. Casas F, Vinolas N, Ferrer F et al. Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:116-24.
71. Antonadou D, Cardamakis E, Puglisi M, Malamos N, Throuvalas N. Erythropoietin enhances radiation treatment efficacy in pelvic malignancies. *Eur J Cancer* 2001;37:S144(abstract 530).
72. Schrupp DS, Altorki NK, Henschke CL, Carter D, Turrisi AT, Gutierrez ME. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. 753-810.
73. Zarogoulidis K, Papagiannis A, Ziogas E et al. Management of chemotherapy-related anaemia with low-dose recombinant human erythropoietin in patients with small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:2428-31.
74. Glaspy J, Dunst J. Can erythropoietin therapy improve survival? *Oncology* 2004; 67:5-11.

## TEŐEKKÜR

Desteklerini hiç esirgemeyen, kendisinden her konuda bilgi edindiğim ve örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof Dr Osman MANAVOĐLU'na tez çalışmam sırasında verdiği destek ve ilgi için teőekkür ederim. Ayrıca çalışmamın planlama aőamasında verdiği öneriler ve destekleri için Yar Doç Dr Ender KURT'a ve Doç Dr Tůrkkın EVRENSEL'e, çalışma arkadaőım Uzm Dr Mutlu DEMİRAY'a da teőekkür ederim. Her konuda desteklerini aldığım, uzun çalışma dőnemlerinde bana sabır gősteren eőim Filiz'e ve oğlum Őmer'e sonsuz minnetlerimi sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1973 yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi burada tamamladım. Gaziantep Fen Lisesin'den mezun olduktan sonra 1990 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 1996 yılında mezun oldum ve aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde iç hastalıkları ihtisasına başladım. 2001 yılında İç hastalıkları uzmanı ünvanı aldım. Bir süre UÜ Mediko-Sosyal Sağlık biriminde iç hastalıkları uzmanı olarak görev yaptım. Aralık 2002'de Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında yan dal uzmanlık eğitimime başladım. Bu süre içerisinde iki yıl kadar UÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Fatura Kontrol Komisyonu üyeliği görevini de yerine getirdim. Evli ve bir çocuk babasıyım.