

KANSER VE ANEMİ: EPO KULLANIM KILAVUZU

Gürhan Kadıköylü

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Kanserli hastaların %30-90'ında anemi görülmektedir. Anemi sıklığı kanserin evresi ve süresi yanı sıra uygulanan kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiye bağlı olarak değişmektedir. Anemili hastalarda halsizlik (%70-90) en önemli yakınmadır. Fiziksel işlevleri yanında emosyonel ve kognitif işlevler anemiyle etkilenmektedir. Anemi hem yaşam kalitesini bozmakta, hem de mortalite ve morbiditeyi de arttırmaktadır. Lokal olarak tümör kontrolünü zorlaştığı gibitümör hipoksisi nedeniyle angiogenezi uyarılmakta tümörün ağırlığını artırarak, radyoterapi ve kemoterapiye direnç geliştirmektedir.

Kanser anemisinin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Tümör ilişkili olarak akut ve kronik kan kayıpları, kaşeksi ve malnütrisyon, B₁₂ vitamini ve folik asit eksikliği, hemoliz, kemik iliği infiltrasyonu, hemofagositoz, miyelodisplazi, kemoterapi ve radyoterapinin kemik iliğini ve eritropoetin (EPO) sentezinin baskılanması (sis-platin), gerek hastalığa bağlı gerekse de ilaçlarla ilişkili olarak saf eritroid seri aplazisi anemiye yol açabilir. Kanserde immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili olarak monosit ve makrofajlardan interferon-gama (IFN- γ), interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozu yapan faktör (TNF- α) gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı ile EPO salınımı ya da EPO'ye periferde yanıt azalarak kronik hastalıklar anemisi izlenebilir. Sitokinler koloni uyarıcı birim-eritroid (CFU-E), patlama oluşturan birim-eritroid (BFU-E) baskılanması ile eritroid öncü hücrelerinin azalmasına neden olabilir. Sitokinlerin başka bir etkisi de karaciğerden peptid yapısındaki hepsidin salınımına yol açmasıdır. İnflamasyon, enfeksiyon ve kanserde hepsidin demir emilimini azaltıp makrofajlardan demir serbestleşmesine engel olarak kronik hastalık anemisine yol açar. Özellikle jinekolojik, prostat ve baş-boyun kanserli hastalarda tümör hipoksisine bağlı olarak hipoksi uyaran faktör (HIF-1) ekspresyonunun artışı da anemiye patogenezinde suçlanan faktörlerdir. Demir utilizasyonunun azalması, eritrosit yaşam süresinin kısalması da anemiye katkıda bulunan diğer faktörlerdir.

Kanserli hastalarda anemi nedenleri;

- 1- Akut/kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi
- 2- Hemolitik (mikroanjiopatik ve oto-immun) anemi
- 3- Miyelofitizik anemi (kemik iliği infiltrasyonu)
- 4- Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen kemik iliği baskılanması
- 5- Saf eritroid seri aplazisi
- 6- Kronik hastalıklar anemisi
- 7- Miyelodisplastik sendrom
- 8- Megaloblastik anemi
- 9- Diğer nedenler (hemofagositoz, ilaçlar, postgastrektomi, malnutrisyon, hipersplenizm)

Demir eksikliği anemisi gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerinin çoğunlukla ilk belirtisidir. GİS'den günlük ortalama 3-6 ml kan kaybı demir eksikliği anemisine neden olmaktadır. Çekum kanserleri anemi ortaya çıkana kadar sessiz kalabilir. Kolon kanserleri yanı sıra, mide ve ampulla Wateri kanserlerinde de demir eksikliği gelişebilir. Bu nedenle özellikle 45-50 yaşın üzerindeki demir eksikliği şüphelenen hastalarda GİS kanserleri araştırılmalı ve özellikle de kolonoskopi yapılmalıdır. Jinekolojik kanserler vajinal kan kaybına, mesane kanseri hematüriye ve akciğer karsinomu da hemoptiziye yol açarak demir eksikliği anemisine neden olabilir. Demir eksikliği anemisinde, periferik kanda hipokromi, mikrositoz, anizopoikilositöz, sigara, kalem hücreleri görülür. Laboratuvar incelemelerinde ortalama eritrosit hacminde azalma (OEH), eritrosit dağılım genişliğinde artma (RDW), serum demirinde ve demir satürasyonunda azalma, demir bağlama kapasitesinde ve soluble transferin reseptörlerinde artma görülür. Trombositöz çoğunlukla vardır. Demir depolarının göstergesi olan serum ferritini düşüktür. Ancak bir akut faz reaktanı olan ferritinin kanserde artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kanser hücrelerinin kemik iliği metastazına bağlı olarak ortaya çıkan **myelofitizik anemiler** özellikle akciğer, meme ve prostat kanserlerinde, sarkomlarda sıktır. %10 sıklıkta görülmektedir. Ancak küçük hücreli akciğer karsinomunda



%20-30 kemik iliği metastazı görülür. Eritrositlerde anizopokilositoz, lökoeritroblastik kan tablosu (eritroid ve myeloid serinin öncü ve olgun hücrelerinin görülmesi), karsinositemia (periferik kanda kanser hücreleri), lökositoz, trombositoz ya da pansitopeni görülebilir. En önemli tanı yöntemi kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir.

Eritrositlerde fragmantasyonla kendini gösteren intravas-kuler hemolitik durum olan **mikroanjyopatik hemolitik anemiler** invaziv kanserli hastaların %5'inde izlenir. GİS (özellikle münin üreten mide adenokarsinomunda), prostat, mesane, meme, akciğer adenokarsinomlarında ve anjiosarkomda görülür. Şiddetli hemolitik anemi ve böbrek yetersizliği izlenir. Hemolitik olay kan damarlarında fibrin depositine bağlı olarak gelişebileceği gibi kanser hücrelerinin ya da sitokinlerin endoteli zedelemesine bağlı ortaya çıkar. Eritrositlerde normositoz-normokromi, şistositler, mikrosferositoz, normoblastlar, retikülositoz, trombositopeni, LDH, indirekt bilirubin, ürobilinojen artışı, hemoglobüri, haptoglobulinde azalma saptanır.

Hodgkin hastalığı ve Hodgkin-dışı lenfoma, kronik lenfositik lösemili hastalarda daha sık görülen **oto-immun hemolitik anemiler** Kaposi sarkoma, serviks, over kanserlerinde de ortaya çıkabilir. Sıcak antikorlara bağlı olarak GİS, meme, akciğer ve renal hücreli kanserlerde nadirken, karsinoid tümörlerde soğuk antikorlara bağlı da oluşabilir. Sarılık ve böbrek yetersizliği izlenebilir. Eritrositlerde normositoz-normokromi, sfreositoz, polikromazi, normoblastlar, retikülositoz, indirekt bilirubin, LDH, ürobilinojen artışı, direkt ve indirekt Coombs (antiglobulin testleri) pozitifliği laboratuvar testlerinde saptanabilir.

Radyoterapi ve kemoterapi **kemik iliği supresyonu ve aplastik anemiye** neden olmaktadır. 1-2.5 Gy total vücut ışınlaması geriye dönüşümlü lökopeniye neden olabilmekte iken 4.5 Gy ve üzeri radyoterapi kemik iliği yetersizliğine bağlı ölümle sonuçlanabilmektedir. Alkilleyiciler, antimetabolitler, antrasiklinler gibi antineoplastik ilaçların etkisi çoğunlukla 2 hafta içerisinde ortaya çıkan ve 3-4 hafta içerisinde geriye dönüşümlü sitopenilere yol açsa da bazen ilaçların kesilmesinden 2-5 yıl sonra da aplastik anemi görülebilir. Hastalarda sitopenilere bağlı olarak anemi semptomları, kanamaya eğilim ve enfeksiyonlar ortaya çıkar.

Kronik hastalık anemisi hastaneye yatan hastalarda en sık görülen anemi tipidir. Azalmış serum demiri ve demir bağlama kapasitesi ve artmış demir depoları ile karakterizedir. Kronik inflamasyon, enfeksiyon ve kanserlerde görülmektedir. Kronik hastalık anemili hastaların %20-30'unda ekstrakorporal olarak eritrosit yıkımı, eritrosit yaşam süresinde kısalma ve demirin reutilizasyonunda bozukluk söz konusudur. Deneysel çalışmalarda inflamasyon ve enfeksiyon son-

rasında demir düzeylerinde ortaya çıkan azalmanın, demirin makrofaj ve karaciğer hücrelerindeki demir depolarından dolaşan transferrine dönüşümünün bozulduğu saptanmıştır. Serum demiri düşük iken artmış demir depoları ferritinin akut faz reaktanı olmasına bağlı olabilir. İnflamasyon, enfeksiyon ve malignitelerde, makrofaj ve inflamatuvar hücreler ile kanser hücrelerden salgılanan İL-1, TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinler hem EPO sentezini baskılamakta hem de EPO'ye direnç meydana getirmektedir. Yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda EPO düzeyi normal bireylerden düşük bulunurken EPO reseptör ekspresyonunda artış bulunmuştur. Kemoterapi ve radyoterapi EPO oluşturan hücreler üzerinde yıkıcı etkilidir. Sitokinler demir ve demir bağlayıcı proteinlerin makrofajlarda sekestrasyonuna ve eritrositlerin dalakta aşırı yıkılmasına yol açabilir. IFN- γ yine direkt hematopoez üzerine inhibitör etkilidir. Hastalarda %60-70 normositer-normokrom anemi, %30-40 hipokrom-mikrositer anemi izlenir. Hipokromi mikrositoza göre daha egemendir. Demir depoları çoğunlukla artmıştır. CRP, sedimentasyon hızı artmış olabilir. Protoporfirin, tranferrin reseptörü ve RDW normaldir. Kemik iliği aspirasyonunda demir boyamasında makrofajlarda demir içeriğinde artma gözlenir.

Radyoterapi ve özellikle alkilleyici antineoplastik ilaçlar ve topoizomeraz inhibitörleri **miyelodisplaziye** yol açarak kanserli hastalarda anemiye katkıda bulunur. Miyelodisplazide periferik yaymada ovalomakrositoz, anio-poikilositoz, bazofilik noktalanma, polikromazi, normoblastlar, nötrofillerde hiposegmentasyon (Pelger-Huet), hipogranülasyon, yüzük şeklinde nötrofiller, anizotrombositoz, megakaryosit fragmentları görülür. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tanıda önem taşımaktadır. Eritroid seride megaloblastik değişiklikler, nükleositoplazmik uyumsuzluk, karyoreksis, Howell-Jolly cisimleri, normoblastlarda bi-multinüklearite, internükleer bridging, nükleer fragmentlar, myelodi seride hipogranülasyon, dev-garip myeloid hücreler, blastlar, Pelger-Huet, megakaryositer seride ise mikro-makromegakaryositler, ploiditede azalma, garip ve dev megakaryositler izlenir.

Megaloblastik anemi kanserli hastalarda nadir izlenir. Alım yetersizliği ve dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörleri folat eksikliğine, serviks bölgesine uygulanan radyoterapi nedeni ile terminal ileumdan B₁₂ vitamini emilimi bozulması ve gastrik karsinoma bağlı intrinsek faktör salgılayıcı bozukluğu nedeniyle B₁₂ vitamini eksikliği meydana gelir. Makrositoz, anizopokilositoz, bazofilik noktalanma, Cabot halkası, normoblastlar, nötrofillerde hipersegmentasyon periferik yaymada görülür. Kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik değişiklikler, nükleositoplazmik dissosiasyon, matürasyon defekti, Howell-Jolly cisimleri, eritroid seride displastik değişiklikler izlenir.

Saf eritroid seri aplazisi, kemik iliğinde eritroblastların azalması (<%5) ya da yokluğu, retikülositopeni, normositer-normokrom anemi ile seyirlidir. Timoma, meme, safra yolları, mide, tiroid, renal hücreli, derinin epidermoid, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde görülür.

Çoğunlukla T hücreli malign hastalıklarda ve viral enfeksiyonlarda ortaya çıkan **hemofagositik sendrom** hematopoetik hücrelerin histiositler tarafından fagositozu nedeniyle görülmektedir. T lenfositlerden salgılanan IFN- γ , TNF- α , IL-6, 10, 12 ve IL-2 reseptörünün artışı ile klinik olarak ateş, sarılık, kanamalar, santral sinir sistemi bulguları, lenfadenopati, hepatosplenomegali, laboratuvar olarak bi-pansitopeni, karaciğer fonksiyonlarında artış, LDH yüksekliği, hiperferritinemi görülür.

Kanserli hastalarda **aneminin tedavisi tanıya yöneliktir**. Demir eksikliği anemisinde kan kaybının saptanması, oral ya da parenteral demir tedavisi gerekir. Hemolitik anemi gelişen hastalarda steroid 1 mg/kg, siklofosamid, azothiopürin, yüksek doz immunglobulin ve splenektomi uygulanabilir. Megaloblastik anemilerde tedaviye B₁₂ vitamini ve folik asit eklenebilir. Saf eritroid seri aplazili timoma olgularında timektomi yapılır iken steroid, yüksek doz immunglobulin, antitimositik globulin, danazol, sitotoksik ilaçlar uygulanabilir.

Aneminin düzeltilmesi ve hemoglobin (Hb) düzeyinin 12 g/dl'nin üzerinde tutulması ile hastaların kendilerini daha iyi hissettiği ve yaşam kalitesinin düzeldiği çeşitli çalışmalarda ve meta-analizlerde gösterilmiştir. Ancak ne transfüzyon ne de EPO'ün sağkalım, tümör gerilemesi ve hastalıklı sağkalım üzerine olumlu bir katkısı saptanmamıştır (EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer kanıt düzeyi B). 14520 kanser hastası üzerinde yapılan ECAS (European Cancer Anemia Survey) çalışmasına göre kanser hastalarının %39'u herhangi bir tedavi almaz iken %33'ü tedavi sonrası EPO kullanmıştır. Kanser hastalarının %25-50'sine başlangıçta transfüzyon yapılırken tedavi sonrası bu oranlar %70'lere kadar çıkmıştır. Transfüzyon Hb düzeyi <9 g/dl kanser hastalarında yapılabilir (EORTC kanıt düzeyi C). College of American Pathologists Guidelines transfüzyon için Hb alt sınırını 6 g/dl, British Society of Hematology Guidelines ise 7 g/dl koymuşlardır. Ancak <65 yaş, semptomatik akciğer ve kalp sorunları olan oksijenizasyonu bozuk hastalarda Hb düzeyi <10 g/dl ise yapılabilir. Transfüzyona bağlı enfeksiyon bulaşı, alerjik ve hemolitik reaksiyonlar, demir (sekonder hemokromatozis) ve volüm yükü, immunsupresyon ve endojen EPO supresyonu gibi nedenlerden dolayı transfüzyondan kaçınılmaktadır.

Rekombinan insan EPO'ü kanser anemisinde kullanılan eritropoetik proteinlerdir. 1986 yılında böbrek yetersizliğinde kullanımı üzerine çalışmalar yapılan ve 1989'da FDA onayı

alınan EPO 1990'da kullanıma girmiştir. 1990 yılında kanser ilişkili anemilerinde çalışmalar yapılan EPO, 1997 yılında platin temelli antineoplastik kullanan hastalarda anemi tedavisinde kullanıma girmiştir. EPO- α (eprex), EPO- β (Neorecormon) ve darbepoetin- α (Aranasep) formları tedavide uygulanmaktadır. Rekombinan insan EPO'ü 165 aminoasitten oluşan bir protein yapısındadır. EPO- α ve β yapısında aminoasitlere 4 (3-N ve 1-O glikolizasyon) ayrı noktadan, darbepoetinde ise 6 (5-N ve 1-O) noktadan bağlı oligosakkarid zincirleri ve karaciğerde yıkımı önleyen terminal siyalik asit rezidüleri (EPO- α ve β 'da 14, darbepoetinde 22) bulunur. EPO- α ve β 'nın molekül ağırlıkları 30.4 kDa, darbepoetinin 37.1 kDa'dır. Biyoyararlanımları EPO- α için %20-30, β için %23-42, darbepoetin için %37'

dir. EPO- α 'nın yarı ömrü SC için 16-19 ve İV için 8.5 saat, β için sırasıyla 13-28 ve 4-12 saat, darbepoetin için sırasıyla 33-48 ve 25 saattir. EPO eritroid öncü hücrelerinde farklılaşma, çoğalma ve matürasyonunu sağlayarak retikülosit ve eritrosite dönmesini sağlar. Bunun yanı sıra BFU-E için yaşamsal faktördür, BFU-E'in CFU-E şekline dönüşümünü sağlar. EPO, G-CSF (granulosit koloni uyarıcı faktör) ve stem cell factor ile sinerjistik etkiye sahiptir.

EPO kullanımı çeşitli kılavuzlarda belirtilmiştir. Bu konuda en önemli iki kılavuz 2002 yılında yayınlanan ASH (American Society of Hematology)/ASCO (American Society of Clinical Oncology) ve 2006 yılında güncellenen EORTC kılavuzudur.

ASH/ASCO kılavuzuna göre EPO tedavisi öncesinde periferik yayma, uygun hastalarda kemik iliği, demir parametreleri, folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleri, Coombs testleri (kronik lenfositik lösemi=KLL gibi hematolojik maligniteler) ve EPO düzeylerine (tedaviye yanıtı belirlemede) bakılmalıdır. ASH/ASCO hemoglobin düzeyi <10 g/dl olan kanser ilişkili anemili hastalarında EPO'ü Kanıt-IIb, 10-12 g/dl arasında ise transfüzyonu Kanıt-IIc olarak önermektedir. EPO- α ve β için başlangıç dozu 4 haftalık süre için 150 Ü/kg haftada 3 gün süre ile SC ya da haftada 40.000 Ü'dir (Kanıt düzeyi-IIb). hemoglobin düzeyinde 1 g/dl'den ve retikülosit sayısı 40.000/ μ L fazla yükselme olmaz ise doz haftada 3 kez SC 300 Ü/kg ya da haftalık tek doz artışı 4-8 hafta için arttırılır. 6-8 hafta sonunda hemoglobin düzeyinde 1-2 g/dl artış olmaz ise tedavi sonlandırılır (Kanıt yok, Panel Görüş Birliği). Yanıt elde edildi ise hemoglobin düzeyi 12 g/dl veya yakın düzeyde tutulacak şekilde doz ayarlanırken 10 g/dl altına inerse doz tekrar arttırılmalıdır (Kanıt yok, Panel Görüş Birliği). ASH/ASCO düşük riskli miyelodisplastik sendromda EPO'ü önerirken kemoterapi almayan KLL, Hodgkin-dışı lenfoma ve multipl miyelom hastalarında önermez iken kemoterapi alıyorsa kanser ilişkili anemiler için geçerli olan önerileri kabul etmektedir (Kanıt düzeyi-IIb). Bu hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapi /steroid ile anemi düzelmeyorsa yine EPO kullanılabilirken transfüzyon da bir seçenektir (Kanıt



düzei-IVC). Bu meta-analizde EPO ile hemoglobin düzeyi <10 g/dl olan hastalarda hemoglobin düzeyi 1.6-3.1 g/dl artmış ve yanıt oranı da %28-80 bulunmuştur. Bunun yanı sıra transfüzyon gereksinimini %7-47 azaltmış, yaşam kalitesinde düzelmeler saptanmıştır. Tüm bu artış ve düzelmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak EPO'nin sağkalım üzerine anlamlı bir katkısı saptanmamıştır.

EORTC de EPO tedavisi öncesinde demir, B₁₂ vitamini, folik asit gibi nutrisyonel eksikliklerin saptanması ve tedavisinin yapılmasını, kan kaybı ve hemolizin araştırılmasını önermektedir. Kanser hastalarında anemiyi önleme amacıyla Proflaktik EPO kullanılmamalıdır (Kanıt-A). Asemptomatik ve hemoglobin düzeyi <11.9 g/dl olan hastalarda KT tipi, yoğunluğu, süresi ve başlangıç Hb düzeyi gibi bireysel özelliklere göre EPO açısından değerlendirilmelidir (Kanıt-B). Başlangıç hemoglobin düzeyi 9-11 g/dl olan hastalarda EPO önerilmektedir (KT/RT alanlarda Kanıt-A, almayanlarda Kanıt-B). Bu hastalarda hemoglobin düzeyi <9 g/dl ise EPO tedavisine ek olarak transfüzyon yapılmalıdır (Kanıt-C). Hedef hemoglobin düzeyi 12-13 g/dl olmalıdır (Kanıt-B). Bu düzeyleri idame ettirecek minimal dozda EPO verilmeli ve gereğinde tekrarlanmalıdır (Kanıt-C). EPO tedavisinin temel hedefi yaşam kalitesini düzeltmek ve transfüzyon gereksinimini azaltmak olup (Kanıt-A), sağkalım üzerine etkisi yoktur (Kanıt-A). 4-8 hafta içerisinde yanıt vermeyen hastalarda EPO dozu ayarlaması için acele edilmemelidir (Kanıt-B).

Yapılan deneysel hücre kültürlerinde özellikle kolon, meme, böbrek, prostat kanserleri ile Ewing sarkomi nöroblastoma, glioma ve medullablastomda EPO ve EPO-reseptörlerinin ekspresyonu olabildiği, kanser progresyonuna, apoptoz inhibisyonu ve angiogenetik faktörlerine uyarılmasına yol açtığı saptanmıştır.

Son yıllarda ise EPO'nin sağkalım üzerine olumsuz etkileri çeşitli çalışmalarda görülmüştür. Bu çalışmalardan birinde kemoterapi alan metastatik meme kanserli 939 hastada haftada bir kez 40.000 Ü EPO- α ile plasebo 12 ay süre karşılaştırıldığında EPO kullanan hastalarda sağkalım anlamlı derecede daha az saptanmıştır (%70 vs %76) ve çalışma sonlandırılmıştır. Özellikle ilk 4 ay içinde ölüm oranları da EPO'de fazla (%8.7 vs %3.4) iken progresyona kadar geçen

süre ve tümör yanıtında bir fark yoktur. 351 radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastada 300 Ü/kg haftada 3 gün EPO- β ile plasebo karşılaştırıldığında EPO aleyhine progresyonsuz sağkalım (p=0.0008), tümör progresyonu (p=0.007), ölüm riski (p=0.02) saptanmıştır. Hipertansiyon, kanama, tromboz ve pulmoner emboliden ölüm de EPO kullanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%11 vs %5). Başka bir çalışmada da 300 küçük hücreli akciğer kanserli hastası değerlendirilmeye alınarak ancak 33 hastada EPO- α 12 hafta ile 33 hastada plasebo karşılaştırıldığında ortanca sağkalım EPO aleyhine kısa bulunmuş (63 gün vs 129 gün, p=0.04) ve çalışma erken sonlandırılmıştır.

EPO'nin en önemli yan etkisi tromboembolik olaylara (%1-27) yol açmasıdır. Gezici tromboflebit, mikrovasküler tromboz, retinal ve temporal arter ile renal ven trombozları izlenebilir. İskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetersizliğinde, küçük hücreli akciğer (%27), serviks (%8-17) ve GIS kanserlerinde (%15) daha sık görülür. Bir meta-analizin güncellenmesinde ise EPO'nin tromboembolik olayları istatistiksel olarak arttırmadığı (%4.5 vs %1.4, relatif risk 1.67) saptanmıştır. EORTC 2006 güncellemesi de tromboembolik olayların EPO ile 1.6 kat arttığını göstermektedir (Kanıt A). Tromboembolik olayların yüksek hemoglobin düzeyi, eritrositlerde artmış olan trombosit reaktivasyonu ve endotel aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. EPO hipertansiyona yol açabilir (%19 tansiyonu artırır ve %1-10 izlenir). Anti-EPO antikorları nedeni ile saf eritroid seri aplazisi gelişebilir. Böbrek yetersizliği olan ve EPO- α kullananlarda sık görülmüş ve formül değişikliğine gidilmiştir. EORTC 2006 güncellemesinde EPO ilişkili saf eritroid seri aplazisinden korkulmaması gerektiği belirtilmektedir (Kanıt A). EPO tedavisi sırasında demirin eritropoez gereksinimini karşılamaması ve monosiy-makrofajlardan serbestleşmemesi nedeniyle fonksiyonel demir eksikliği gelişebilir. Serum demir, ferritin ve transferin satürasyonu düşüktür. EORTC 2006 güncellemesi de İV demir tedavisi önermektedir. Yapılan çalışmalarda da EPO tedavisine ek olarak İV bolus ya da infüzyon ile verilecek demir tedavisinin oral demir tedavisinden daha iyi hemoglobin düzeyinde artış sağladığı gösterilmiştir. EPO tedavisinin diğer yan etkileri ise taşikardi, ödem, bulantı, kusma, ishal, raş, kaşıntı, enjeksiyon yerlerinde ağrı ve reaksiyonlar, artralji ve miyaljidir.

Kaynaklar

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:115-265.
2. Mercadante S, Gebbie V, Marrazzo A, et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Review* 2000;26:303-11.
3. Thomas GM. Raising hemoglobin: an opportunity for increasing survival? *Oncology* 2002; 63:19-28.

4. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000;57:13-9.
5. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34: 13-9.
6. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.

7. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001;91:2214-21.
8. Mancuso A, Migliorini M, De Santis S, et al. Correlation between anemia and functional/ cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:146-50.
9. Stephens MR, Hopper AN, White SR, et al. Colonoscopy first for iron deficiency anemia: a numbers needed to investigate approach. *Q J Med* 2006;99:389-95.
10. Spell DW, Vones Jr DV, Harper WF, et al. The value of complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detection and Prevention* 2004;28:37-42.
11. 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.
12. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, et al: Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 1996;379:88-91.
13. Ferrario E, Ferrari L, Bidoli P, et al. Treatment of cancer-related anemia with epoetin-alfa: a review. *Cancer Treat Rev* 2004;30:563-75.
14. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-2306.
15. Engert A, Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. *Ann Oncol* 2005;16:1584-95.
16. Mughal TI. Current and future use of hematopoietic growth factors in cancer medicine. *Hematol Oncol* 2004;22:121-34.
17. Weizer-Stern O, Adamsky K, Margalit O, et al. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. *Br J Haematol* 2007;138:253-62.
18. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haem* 2005;27:1-13.
19. Williams Hematology. Lichtman MA, Beutler MA, Kipps TJ, et al (eds). McGraw Hill, 7th edition, 2006.
20. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol* 2004;76:92-3.
21. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1072.
22. Erslev AJ. Erythropoietin and anemia of cancer. *Eur J Haematol* 2000;64:353-8.
23. Websky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006;38:20-31.
24. Lind M, Vernon C, Cruickshank D, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer* 2002;86:1243-9.
25. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf S, et al. Use of epoetin with cancer: evidence based clinical practice guideline of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002;100:2303-20.
26. Dervede U, Dervede U, Shepstone L, et al. Three-year single institution audit on transfusion requirement in oncology patients. *Clin Oncol* 2007;19:223-7.
27. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:258-70.
28. Simon TL, Alverson DC, Aubuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-8.
29. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24-31.
30. Oberhoff C. Speed hemoglobin response in patients with cancer: a review of the erythropoietic proteins. *Support Care Cancer* 2007;
31. Ludwig H. Epoetin beta in oncology: examining the current evidence. *Future Oncol* 2006;2:21-38.
32. Westenfelder C, Baranowski RL. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int* 2000;58:1772-84.
33. Arcasoy MO, Amin K, Karayal AF, et al. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest* 2002;82:911-8.
34. Elliott S, Buse L, Bass MB, et al. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006;107:1892-5.
35. Sinclair AM, Todd MD, Forsythe K, et al. Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Cancer* 2007;110:477-88.
36. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005;23: 5960-72
37. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
38. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of erythropoietin in non-small cell lung cancer with disease related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1027-32.
39. De Los Santos JF, Thomas GM. Anemia correction in malignancy management: threat or opportunity. *Gynecol Oncol* 2007;105:517-29.
40. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:708-14.
41. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000;85:2983-9.
42. Henry DH, DAAHL nv, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12:231-42.
43. Auerbach M, Ballard H, Trout R, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301-7.

