

İleri Evre Kanserli Olgularda Hemogloblin Düzeylerinin Radyoterapi ve Kemoterapiye Verilen Yanıtla İlişkisi

Relationship of Haemoglobin Levels with Response to Radiotherapy and Chemotherapy in Advanced Cancer Cases

Hasan Suat ARSLANTAŞ¹, Candaş TUNALI², Gülhan OREKİCİ TEMEL³

¹Adana Numune ve Eğitim Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: Dokuların yeterli oksijenlenmesi için hemogloblin konsantrasyonu önemlidir. Hemogloblin düzeylerindeki düşüklükler dokuların radyosensitivitesini azaltıyor olabilir. Çalışmada ileri evre kanser olgularında hemogloblin düzeylerinin, öncelikle radyoterapi veya radyoterapi+kemoterapiye verilen yanıtla ilişkisinin olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

Yöntem: Mayıs 1997-Mayıs 1998 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi uygulanan ileri evre 61 olguda hemogloblin düzeylerinin radyoterapi veya radyoterapi+kemoterapiye verilen yanıt ilişkisi prospektif olarak değerlendirildi. Hemogloblin düzeylerinin ölçümleri, tedavinin başlangıcında (I. kontrol), ortasında (II. kontrol), bitiminde (III. kontrol) ve tedaviden sonraki 3. ayda (IV. kontrol) yapıldı.

Bulgular: Primer tümör ve lenfatik metastazlarına Co 60 cihazıyla radyoterapi verilen olgularda tedaviye yanıt oranı %27.8 idi. Olgulardan %11.4'ünde tam yanıt, %16.4'ünde kısmi yanıt, %47.6'sında stabil hastalık, %24.6'sında ilerleme saptandı. Olguların 25'ine kemoterapi ve radyoterapi birlikte uygulandı (%40.9). Tedavi yanıtlarına göre gruplar arasında hemogloblin düzeyleri açısından farklılık anlamlı bulundu ($p<0.001$). Tam yanıt+kısmi yanıt grubu ve stabil hastalık grubu ile ilerleme gösteren grup arasında hemogloblin düzeyleri açısından farklılık anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Aneminin, artmış lokal rekürrens ve kısalmış sürvi oranları ile birlikte olduğu belirlendi. Kanserli olgularda radyoterapi veya radyoterapi+kemoterapi uygulanırken aneminin izlenmesinin ve düzeltilmesinin tedavi etkinliğini artırabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: kanser, hemogloblin, kemoterapi, radyocevap, hipoksi.

Abstract

Aim: Haemoglobin concentration is important for sufficient oxygenisation of tissues. Low levels of haemoglobin might decrease radiosensitivity of tissues. In this study, it was primarily aimed to evaluate a potential relationship between haemoglobin levels and response to the radiotherapy or the combined treatment with radiotherapy + chemotherapy in advanced cancer cases.

Methods: Relationship among haemoglobin levels with response to radiotherapy or radiotherapy+chemotherapy were evaluated prospectively in 61 advanced cancer cases at Çukurova University, Medical School, Department of Radiation Oncology from May 1997 to May 1998. Measurement of haemoglobin levels were performed in the beginning (1st control), in the middle (2nd control), in the end of the therapy (3rd control) and 3 months after the therapy (4th control).

Results: Response to therapy rate of cases which had radiotherapy with Co 60 for primary tumor and lymphatic metastases were 27.8%. It is found that complete response in 11.4%, partial response in 16.4%, stable in 47.6% and progression in 24.6% of cases. Chemotherapy and radiotherapy performed to 25 of cases (40.9%). As regarding responses to the therapy, differences in haemoglobin levels between groups were found significant ($p<0.001$).

Conclusion: It was determined that anemia is associated with increased local recurrences and shortened survey rates. It was suggested that monitoring and improvement of anemia during the radiotherapy or the combination treatment of radiotherapy with chemotherapy in cancer cases might improve the efficiency of the treatment.

Key words: cancer, haemoglobin, chemotherapy, radioresponse, hypoxia.

Giriş

Oksijen radyosensitiviteyi değiştirici en kuvvetli kimyasal etkidir. Radyoterapi (RT), tümör üzerindeki aktivitesini, oluşturduğu serbest radikallerin oksijenle etkileşimi ile gösterir. Oksijenin serbest radikalın en dış yörüngesindeki çiftlenmemiş elektron ile birleşerek oluşturduğu peroksit ürünleri daha stabil ve toksik olduğundan hasarın kalıcı olmasına ve onarılamamasına neden olur. Oksijen, DNA hasarını artırabilmesi için, radyasyonun uygulanma süresince çekirdekte bulunmalıdır (1). Tümör dokusundaki oksijen düzeyi RT'nin etkisini değiştirebilir. Azalmış oksijen konsantrasyonu, radyosensitiviteyi azaltırken, artmış konsantrasyonlarda radyasyonun etkisi de artar (2).

Lokal ileri solid tümörlerde, oksijenizasyon sıklıkla azalmış ya da durmuştur. Bu durum; tümörün mikrovasküler anormalliklerine, oksijen difüzyonunun bozulmasına, tümörle ilişkili ve/veya tedavi kaynaklı anemiye bağlıdır (3,4). Hipoksi ve anemi; tümör hücrelerini oksijenden yoksun bırakarak, iyonize edici radyasyon ve kemoterapi (KT)'ye dirençli hale getirirler. Hipoksi, proteomik ve genomik değişikliklerle, invazivlikte ve metastatik potansiyelde artışa, apoptozis kaybına ve kaotik anjiogeneze neden olup; RT ve KT duyarlılığını azaltabilir (5). Bu çalışmada klinik olarak ileri evre kanserli olgularda gerek tümör yüküne gerekse tedaviye bağlı aneminin tedavi yanıtına etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, Mayıs 1997-Mayıs 1998 tarihleri arasında, 27 akciğer, 16 mesane, 11 nazofarenks, 5 serviks, 2 rektum ileri evre toplam 61 kanser olgusuna Co⁶⁰ megavoltaj cihazı ile RT uygulandı. Tüm olgular ileri evre olup, hiçbiri operasyon geçirmemişti. Çalışmada özellikle tümör volümü yüksek ve doku oksijenasyonu düşük ileri evre 61 olgu değerlendirildi. Öncelikle küratif (tedavi edici) dozda RT uygulanan olgular çalışmaya dahil edildiği için, lokalizasyonu farklı alt gruplar oluştu.

Olguların Tümör Evresine Göre Dağılımları:

Akciğer kanserli olguların 17'si evre IIIA, 10'u evre IIIB, mesane kanserli olguların 14'ü evre III, 2'si evre IV, nazofarenks kanserli olguların 8'i evre III, 3'ü evre IV, serviks kanserli olguların 4'ü evre IIIB, 1'i evre IVA, rektum kanserli olguların ise, 2'si de evre III idi. Bu olgularda hemoglobin değerleri, prospektif olarak, tedavinin başlangıcında (I. kontrol), ortasında (II. kontrol), bitiminde (III. kontrol) ve tedaviden sonraki 3. ayda (IV. kontrol) değerlendirildi. Hemoglobin ölçümleri Tıp Fakültesi hastanesinin biyokimya laboratuvarındaki hemogram cihazıyla rutin yöntemle ölçüldü ve normal değerleri 14-16 gr/dl (erkek), 12-14 gr/dl (kadın) olarak kabul edildi. Çalışma grubumuzdaki 61 olgunun 25'i KT aldı. Altı olguya RT öncesi, 2 olguya RT ile eş zamanlı, 17 olguya da RT sonrası KT uygulandı. Tüm olgulara

konvansiyonel küratif dozda RT uygulandı. Olgulara göre RT dozları; akciğer kanserli olguların 20'sine 66 Gy, 2'sine 60 Gy (eş zamanlı KT uygulandı), 5'ine 44 Gy (ilerleme saptanıp KT uygulandı), mesane kanserli 16 olguya 66 Gy, nazofarenks kanserli 11 olguya 74 Gy, serviks kanserli 5 olguya 66 Gy ve rektum kanserli 2 olguya da 66 Gy olarak uygulandı. Olguların tedaviye yanıtları, tedavinin tamamlanmasından sonraki 3. ayda bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Klinik olarak tespit edilebilen tümör ve lenfatik metastazların tamamen kaybolması, tam cevap (CR; Completrespons); tümör boyutlarında iki boyutlu ölçümlemede %50' den daha fazla küçülme, kısmi cevap (PR;Partialrespons), %50 ve daha az küçülme veya değişiklik olmaması ile %25'den daha az büyüme, stabil hastalık (S;Stabil); %25'den daha fazla büyüme veya yeni bir lezyonun ortaya çıkması ilerleme (P;progressive) olarak değerlendirildi.

Gruplarda sürekli yapıdaki parametrelerin normal dağılım kontrolüne Shapiro Wilks testi ile bakıldı. Dağılım normal dağılıma uygun bulundu. Gruplarda parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Gruplarda yaş ortalamaları arasında farklılık olup olmadığına varyans analizi ile bakıldı. Tüm veriler baz alınarak yapılan dört kontrolde hemoglobin ortalama düzeylerinin değişip değişmediğinin istatistiksel olarak test edilmesinde tekrarlanan ölçümlü varyans analizi yapıldı. Ayrıca dört kontrolle tekrarlanan hemoglobin düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğinin kontrolüne iki yönlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile bakıldı. Grupların ikiye karşılaştırılmasında Tukey testi kullanıldı. Gruplardaki hemoglobin düzeylerinin yapılan kontrollere göre dağılımının grafik gösterimi için de Error Bar grafiği tercih edildi. İstatistik analizler SPSS 11.5 ve Statistica 6.0 paket programında yapıldı.

Bulgular

Olgularımızın yaş ortalaması 48.87 (± 15.10), kadın/erkek oranı 7/54 idi. Tedaviden sonraki 3. ayda tedavi yanıtı değerlendirildiğinde; 7 olguda (%11.4) tam cevap (CR), 10 olguda (%16.4) kısmi cevap (PR), 29 olguda (%47.6) stabil hastalık (S), 15 olguda (%24.6) hastalıkta ilerleme (P) saptandı. Olguların tedavi gruplarına göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.881$) (Tablo 1).

Tüm olgu grubunun hemoglobin düzeylerinin ortalaması; I. kontrolde 12.83 (± 2.08) gr/dl, II. kontrolde 12.45 (± 1.99) gr/dl, III. kontrolde 12.21 (± 2.24) gr/dl, IV. kontrolde ise 12.55 (± 2.37) gr/dl idi.

Tüm olgu gruplarının tekrarlanan bu dört kontrolde ortalama hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.397$) (Tablo 2).

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre yaş ortalaması

	PR+CRGrubu Ort±SS	S(Stabil Grubu) Ort±SS	P(İlerleme Grubu) Ort±SS	p
Yaş	48.35±14.80	48.28±15.40	50.60±15.79	0.881

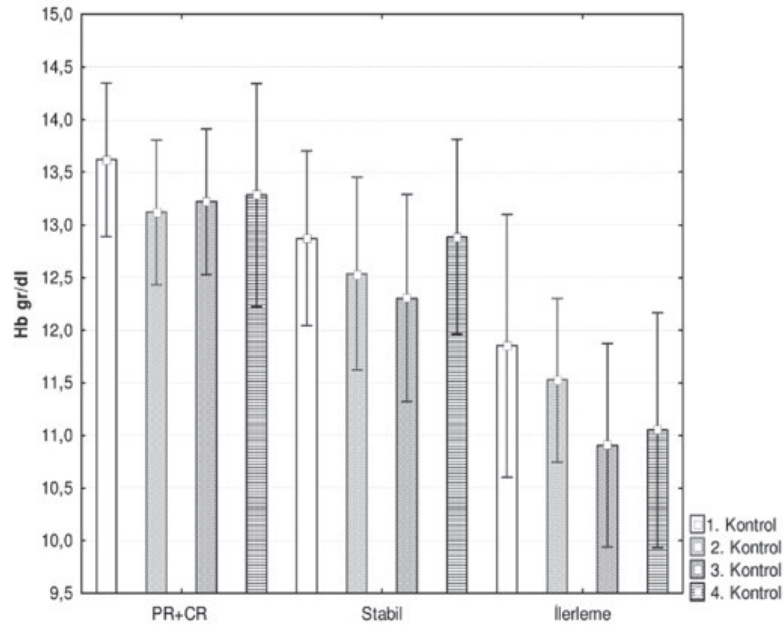
Tablo 2. Kontrollere göre hemoglobin grup ortalamaları

	1.kontrol Ort±SS	2. kontrol Ort±SS	3. kontrol Ort±SS	4. kontrol Ort±SS	p
Hemoglobin düzeyi	12.83±2.08	12.45±1.99	12.21±2.24	12.55±2.37	0.397

CR ve PR gruplarında, tedavi yanıtı alındığı için ve istatistiksel anlamlılık testlerinin yapılabilmesi amacıyla bu iki grup birleştirildi (CR+PR). 17 olguk bu grubun, I. kontrolünde 2 olgunun (%11.8), II. kontrolünde 3 olgunun (%17.6), III. kontrolünde 2 olgunun (%11.8) ve IV. kontrolünde 4 olgunun (%23.5) hemoglobin düzeyleri düşük olarak saptandı. 29 olguk S grubunda; I. kontrolde 9 (%31), II. kontrolde 10 (%34.5), III. kontrolde 10 (%34.5) ve IV. kontrolde 7 olgu (%24.1) düşük

hemoglobin değerlerine sahipti. 15 olguk P grubunda ise; I. kontrolde 6 (%40), II. kontrolde 9 (%60), III. kontrolde 12 (%80) ve IV. kontrolde 11 olguda (%73.3) düşük hemoglobin düzeyleri gözlemlendi.

Gruplardaki hemoglobin düzeylerinin yapılan dört kontrollere göre dağılımının grafik gösterimi Error Bar grafiği ile sunuldu (Şekil 1).

**Şekil 1.** Kontroller ve gruplara göre hemoglobin grup ortalamalarının Error Bar grafiği**Tablo 3.** Kontroller ve gruplara göre hemoglobin grup ortalamaları

	1. kontrol Ort±SS	2. kontrol Ort±SS	3. kontrol Ort±SS	4. kontrol Ort±SS	p	İkili Karşılaştırmalar	p
PR+CRGrubu	13.62±1.42	13.12±1.34	13.22±1.35	13.28±2.06		PR+CR-Stabil	0.144
S (Stabil Grubu)	12.87±2.17	12.54±2.40	12.30±2.58	12.89±2.44		PR+CR-İlerleme	<0.001
P (İlerleme) Grubu	11.85±2.25	11.52±1.41	10.90±1.75	11.05±2.01		Stabil-İlerleme	0.002
p	0.415						

Dört kontrolle tekrarlanan hemoglobin düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğinin kontrolüne iki yönlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile bakıldı. Yapılan tekrarlı kontrollerde, ortalama hemoglobin düzeyleri arasında farklılık istatistik açıdan anlamlı değilken ($p=0.415$), gruplar arasında farklılık anlamlı bulundu ($p<0.001$). İkili karşılaştırmalar incelendiğinde PR+CR grubu ile P grubu arasındaki farklılık anlamlı ($p<0.001$), ayrıca S

grubu ile P grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p=0.002$) (Tablo 3).

İlk kontrolde bu iki grubun ortalama hemoglobin düzeyleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.077$). KT'nin tedavi yanıtına etkisi anlamlı bulunmadı ($p=0.517$) (Tablo 4).

İkinci, 3. ve 4. kontrollerde RT alanların ortalama hemoglobin düzeyi RT+KT alanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0.001$, $p=0.006$, $p=0.013$) (Tablo 5).

Tablo 4. KT'nin tedavi yanıtına etkisi

		RT		Grup		p
		n	%	n	%	
Grup	PR+CR	12	33.3	5	20.0	0.517
	S (Stabil)	16	44.4	13	52.0	
	P (İlerleme)	8	22.2	7	28.0	

Tablo 5. RT ve RT+KT alanların kontrollerdeki hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması.

Hemoglobin Düzeyi	RT (n=36)		RT+KT (n=25)		p
	Ort±SS		Ort±SS		
1. kontrol	13.22±1.97		12.26±2.16		0.077
2. kontrol	13.15±1.82		11.44±1.82		0.001
3. kontrol	12.86±1.88		11.28±2.42		0.006
4. kontrol	13.16±2.36		11.65±2.12		0.013

Tartışma

Tedavi almamış kanserli hastaların %30'unda tümörle ilişkili anemiye bağlı oksijen taşıma kapasitesindeki düşüşler, tümör hipoksisinin gelişimine büyük katkı sağlar. Lokal gelişen solid tümörlerin %50-60'ında hipoksik veya anoksik alanların tümör kitlesi içinde heterojen dağıldığı gözlenir. Hipoksik olan tümör mikro çevresi, düşük radyosensitivite ile ilişkilidir (3,6). European Cancer Anemia Survey (ECAS), 6 aylık takipte tedavi öncesi anemik olmayan hastaların %63'ünde, KT sırasında, %42'sinde kombine tedavi sırasında (KT+RT) anemi geliştiğini bildirmiştir (7). Çalışmamızda ise, RT+KT grubunda III. ve IV. kontrolde anemik olgu oranları %64 ve %56 idi. Ayrıca RT+KT alan grup da hemoglobin düzeyleri yalnız RT alan gruba göre daha düşüktü. Bizim çalışma serimizde karşılaştırma yaptığımız çalışmalar gibi aynı lokalizasyonda olan tümör gruplarını içermemektedir. Haugen ve ark. (8) larenks kanserli 240 olgudan oluşan çalışmalarında; radyoterapi öncesi hemoglobin düzeyleri ile tümör kontrolü ve sağ kalım arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada 5 yıllık lokal kontrol ve hastalısız sağ kalım oranları; ortalama hemoglobin düzeyi 13.75 gr/dl'nin üstündeki olgularda %88.9 ve %87.8 iken, ortalama hemoglobin düzeyi 13.75 gr/dl'nin altındaki olgularda ise %64.4 ve %62.8 olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Schafer ve ark. (9) ise, 214 olguluk baş-boyun kanserli serilerinde, radyoterapi öncesi hemoglobin düzeylerinin baş-boyun radyoterapisinde bağımsız ve önemli bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Hemoglobinin

düzeylerinin, %25 olguda 11.2 gr/dl'nin, %50 olguda 12.7 gr/dl'nin ve %75 olguda da 13.9 gr/dl'nin altında olduğunu saptayarak radyoterapi yanıtına ve lokal kontrole etkilerini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi (I. kontrol) ortalama hemoglobin düzeyleri; P grubunda 11.85 gr/dl, S grubunda 12.87 gr/dl ve PR+CR grubunda da 13.62 gr/dl olarak saptandı. Ayrıca PR+CR ve S grupları ile P grubu I. kontrol hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı.

Robnett ve ark. (10) tümü evre IIIA olan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli, preoperatif kemoradyoterapi uyguladıkları 41 olgudan oluşan çalışmalarında ise, tedavi öncesi hemoglobin düzeylerindeki artış ile tedaviye alınan yanıt uyumlu bulmuşlardır. Ortalama hemoglobin düzeylerini, ilerleme saptanan grupta 11.8 gr/dl, stabil hastalık grubunda 12.1 gr/dl, kısmi cevap alınanlarda 12.5 gr/dl, tam cevap grubunda da 13.2 gr/dl olarak belirtmişlerdir (10).

Kanada'da çok merkezden yürütülen serviks kanserli 630 olguluk bir seride; radyoterapi uygulanırken yapılan haftalık hemoglobin ölçümlerinde 12 gr/dl'nin üstündeki değerlerin hastalısız sağ kalım ve lokal kontrol açısından anlamlı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (11). Munstedt ve ark. (12) primer veya adjuvan radyoterapi alan 996 olguluk endometrium kanserli çalışmalarında; normal hemoglobin değerlerine sahip olgularda, lokal rekürrens oranlarını düşük bulmuşlardır. Quilty ve

Duncan (13), hemoglobin değerleri 13 gr/dl üzerinde olan mesane kanserli T₂-T₄ ve grade II-III olgularda, lokal kontrol ve sağ kalım oranlarını anlamlı olarak artmış düzeyde saptamışlardır. Altun ve ark. (14), KT ve RT uyguladıkları nazofarenks kanserli 98 olgudan oluşan çalışmalarında ise; hemoglobin değerleri 11 gr/dl'nin altında olan grubun normal değerlere sahip olgulara göre daha düşük lokal kontrol ve hastalıksız sağ kalıma sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, hemoglobin düzeyleri 1.5 gr/dl'den fazla düşüş gösteren ve 11 gr/dl'nin altındaki olgularda, KT ve RT'nin tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir.

Lokal solid tümörlerde radyoterapi öncesi ve sırasında düşük hemoglobin düzeylerinin, tedaviye yanıtı etkileyerek, lokal kontrol ve hastalıksız sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (3,6). Çalışmamızda, lokalizasyona göre tedavi yanıt grupları ile hemoglobin değerleri arasındaki ilişki olgu sayılarının yetersizliğinden dolayı gösterilemedi. Aynı lokalizasyonda tümör grubunun oluşturulamamasında küratif dozda radyoterapi planlaması ile tümör volümü yüksek olguların seçimi belirleyici oldu.

Sonuç olarak; ileri evre kanserli olgularda gerek tümör yüküne gerekse radyoterapi ve radyoterapi+kemoterapi uygulanırken oluşan aneminin izlenmesinin ve düzeltilmesinin tedavi etkinliği için gerekli olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Todd HW, Chapman JD. Radiation response modulation. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:663-98.
2. Harrison LB, Shasha D, Homel P. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology* 2002;63(2):11-8.
3. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. *Transfus Clin Biol* 2005;12(1):5-10.
4. Vaupel P, Thews O, HoECKel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 2001;18(4):243-59.
5. Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist* 2004;5(9):31-40.
6. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002;7(6):492-508.
7. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Harnedo J, Krzakowski M, Ludwig H, Pecorelli S, Schmoll H, Schneider M, Schrijvers D, Shasha D, Van Belle S. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005;68(1):3-11.
8. Haugen H, Magnusson B, Svensson M, Mercke C. Preradiotherapy hemoglobin level but not microvessel density predicts locoregional control and survival in laryngeal cancer treated with primary radical radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(23):7941-9.
9. Schafer U, Micke O, Muller SB, Schuller P, Willich N. Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 2003;179(8):527-34.
10. Robnett TJ, Machtay M, Hahn SM, Shrager JB, Friedberg JS, Kaiser LR. Pathological response to preoperative chemoradiation worsens with anemia in non-small cell lung cancer patients. *Cancer J* 2002;8(3):263-7.
11. Thomas G. The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: the Canadian experience. *Semin Oncol* 2001;8(2):60-5.
12. Munstedt K, Volzing M, Von Georgi R. Hemoglobin levels during radiation therapy and their influence on local control and survival of patients with endometrial carcinoma. *Oncol Rep* 2004;11(3):711-7.
13. Quilty PM, 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;10(2):1735-42.
14. Altun M, Demiral AN, Meral R, Kaytan E, Cosar R, Disci R, Dizdar Y. Prognostic significance of hemoglobin concentration in nasopharyngeal carcinoma: does treatment-induced anemia have negative effect? *In Vivo* 2003;17(5):483-7.