

18. Bonniec B.F., Guinto E.R., MacGillivray R.T. et al. The role of thrombin's Tyr-Pro-Trp in the interaction with fibrinogen, thrombomodulin, protein C, antithrombin III, and the Kunitz inhibitors. *J Biol Chem* 1993;268:19055–61.

19. Jesty J., Wun T.C., Lorenz A. Kinetics of the inhibition of factor Xa and the tissue factor - factor VIIa complex by the tissue factor pathway inhibitor in the presence and absence of

heparin. *Biochemistry* 1994;33(42):12686–94.

20. Jurasz P., Alonco D., Castro-Blanco S. et al. Generation and role angiostatin in human platelets. *Blood* 2003;102(9):3217–23.

21. Obratsov I.F., Popov A.F., Khanin M.A. Threshold effect in kinetics of activating the contact system of blood coagulation. *Dokl Akad Nauk* 1999;367(1):130–2.

22. Ataullakhanov F.I., Pohilko A.V., Sinauridze E.I., Volkova R.I. Calcium threshold

in human plasma clotting kinetics. *Thromb Res* 1994;75(4):383–94.

23. Yu M., Nardella B.S., Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000;28:1777–80.

24. DeSancho M.T., Rand J.H. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001;17:599–622.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЭРИТРОПОЭТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.В. Воробьева¹, Т.З. Чернявская¹, С.Г. Пушкарева², Г.П. Фролов², К.Н. Мелкова¹

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ²ГНЦ Институт биофизики, Москва

В статье на основании данных литературы и собственного опыта освещены основные современные представления о роли рекомбинантных эритропоэтинов в лечении анемии онкологических больных, вопросы переносимости лечения, приведены клинические рекомендации и предупреждения, касающиеся применения данной группы лекарственных препаратов.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, рч-ЭПО, рекомендации, осложнения, Веро-эпоэтин

RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN CANCER PATIENTS

S.V. Vorobiova¹, T.Z. Cherniavskaya¹, S.G. Pushkareva², G.P. Frolov², K.N. Melkova¹

¹N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, ²State Research Center — Institute of biophysics

This article reviews the role of recombinant erythropoietin in the management of anemia in cancer patients based on literature data and our experience. We describe the problem of toxicity and report clinical recommendations and cautions for usage of drugs appertain to this pharmaceutical group.

Keywords: anemia, erythropoietin, r-HuEpo, recommendations, complications, Vero-epoetin

Современная терапия онкологических больных позволила реально увеличить продолжительность жизни многих пациентов. Этот факт, в свою очередь, привлек внимание к качеству жизни больных и выявил необходимость разработки способов его улучшения.

Анемия, сопутствующая онкологическим заболеваниям, ограничивает физическую активность больного, вызывает слабость, приводит к снижению трудоспособности, т.е. является одним из факторов, ухудшающих качество жизни пациента. В этой связи, естественно, возникает вопрос о необходимости и возможности ее коррекции.

Для определения выраженности анемии у онкологического больного ВОЗ и Национальным институтом рака (NCI, США) предложены две шкалы, представленные в табл. 1. Как видно из таблицы, шкалы несколько различаются только по определению понятий «норма» и «анемия легкой степени».

Анемия разной степени выраженности — частое явление в онкологии. Например, при ретроспективном обзоре большой группы пациентов, получавших лучевую терапию (ЛТ) по поводу колоректального рака, опухоли легкого и опухоли шейки матки, установлено, что к концу лечения анемия (снижение Hb < 12) выявлялась у 67, 63 и 82% больных соответственно [2].

Исторический опыт борьбы с анемией — это опыт гемотрансфузий. К сожалению, терапевтическое использование крови и ее компонентов связано со значительным риском серьезных ос-

ложнений как непосредственных, так и отдаленных: аллергические реакции и аллоиммунизация, гемотрансфузионные инфекции (гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, паразитарные инфекции и т.д.), угнетение выработки эндогенного эритропоэтина. Несмотря на значительное улучшение качества обследования доноров на станциях переливания крови в последние годы, проблема трансмиссивных инфекций остается актуальной. Наибольшее клиническое значение имеют такие серьезные инфекции, как вирусные гепатиты и ВИЧ. Частота вирусных гепатитов до настоящего времени остается достаточно высокой, особенно в группе трансфузионно зависимых гематологических больных. Связано это, в том числе, с большим объемом необходимой гемотрансфузионной поддержки (пациенту с гемобластомой может потребоваться переливание компонентов крови более чем от 200 доноров). Поэтому внедрение использования в качестве метода коррекции анемии рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО), альтернативного переливанию донорских эритроцитов, представляется очень важной и актуальной задачей.

Этиология анемии онкологических больных многофакторна, причинами ее возникновения могут быть кровотечения, гемолиз, опухолевая инфильтрация костного мозга, почечная недостаточность, дефициты питания и всасывания, так называемая анемия хронических заболеваний (АХЗ; форма анемии, которая вызывается цитокинами — медиаторами воспаления, угнетающими эритропоэз и продукцию эндогенного эритропоэтина [3]) и раз-

Таблица 1. Шкала степени тяжести токсической анемии

Степень анемии	Тяжесть	Уровень Hb, г/дл шкала ВОЗ	шкала NCI
0		> 11	Норма *
1	Легкая	9,5–10	10 — норма
2	Средняя	8–9,4	8–10
3	Тяжелая	6,5–7,9	6,5–7,9
4	Угрожающая жизни	< 6,5	< 6,5

* Нормальный Hb 14–18 г/дл для мужчин и 12–16 г/дл для женщин [1]

ные сочетания этих причин. Не следует забывать и про миелосупрессивный эффект химиолучевой терапии.

Лечение анемии требует в первую очередь устранения вызывающих ее причин. Кроме того, традиционно используют заместительные гемотрансфузии, а в последние годы — рч-ЭПО.

Нужно ли корректировать анемию у онкологических больных?

Вклад коррекции анемии в исход лечения опухоли пока недостаточно изучен. Имеются данные, что купирование анемии может повысить эффективность лучевой и химиотерапии (ХТ) за счет улучшения оксигенации тканей опухоли и подавить ангиогенез, зависящий от гипоксии и способствующий росту и метастазированию опухоли [4–6]. С другой стороны, установлено, что клеточные линии некоторых опухолей имеют рецепторы к эритропоэтину [7], т.е. эритропоэтин может оказаться важным биологическим фактором выживания опухоли, ингибирующим ее апоптоз [8]. В эксперименте показана иммуномодулирующая защитная роль эритропоэтина при некоторых опухолях. [9].

Чтобы взвешенно оценить влияние на рост опухоли человека разнонаправленных эффектов коррекции анемии и использования эритропоэтина, необходимы дальнейшие наблюдения, в том числе проведение крупных, хорошо спланированных проспективных исследований [10]. Необходимо представлять, однако, что связь коррекции анемии и исхода лечения опухоли может остаться неясной, если коррекция выполняется эритропоэтинами, так как они оказывают значительно более сложное воздействие, чем просто повышение уровня гемоглобина [11].

Анемию какой выраженности следует корректировать?

К началу 1980-х годов в связи с появлением улучшенных технологий приготовления компонентов крови показанием для гемотрансфузий у онкологических больных считалось снижение уровня гемоглобина до 10 г/дл. Несколько позже пришло понимание риска гемотрансфузионных инфекций, а из-за увеличения числа больных возникли трудности со снабжением препаратами крови. В этой связи были выработаны рекомендации, устанавливающие необходимость гемотрансфузии при уровне гемоглобина 7–8 г/дл для «профилактики физиологических осложнений» [2].

В последние годы в связи с появлением рч-ЭПО традиционное показание для лечения — «клинически значимая анемия» — было пересмотрено. Появилось мнение, что анемия даже небольшой выраженности может оказаться более значимой, чем ранее полагали.

Эритропоэтины

Эндогенный эритропоэтин является главным гормоном-регулятором эритропоэза. Его выработка осуществляется в ответ на гипоксию интерстициальными клетками кортикального слоя почек и, при определенных условиях, клетками печени; он стимулирует рост и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге. Эритропоэтин поставляет сигнал к пролиферации ранним эритроидным предшественникам (блуждающим единицам) и сигнал к дифференциации поздним эритроидным предшественникам (колониобразующим единицам). Он обладает также свойствами стимулировать дифференцировку мегакарицитов, пролиферацию В-клеток, некоторых эндотелиальных клеток [12].

Рч-ЭПО сначала был успешно использован при анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью (схема лечения предложена в 1989 г.), позже оказался столь же полезным при лечении анемии у некоторых групп онкологических и онкогематологических больных, а также при анемиях вследствие химиолучевой терапии. Возможность купирования анемии при опухоли с помощью рекомбинантного ЭПО была впервые продемонстрирована более 15 лет назад [13]. С 2002 г. для лечения анемии, связанной с химиотерапией больных немиелоидными опухолями, американской организацией FDA разрешено использование рч-ЭПО пролонгированного действия.

Лечение анемии онкологических больных рч-ЭПО может быть эффективным по следующим причинам:

- многие онкологические больные имеют недостаточный уровень эндогенного эритропоэтина (не соответствующий уровню анемии) [14]. Поэтому пациенты с некоторыми гемобластозами, у которых исходный уровень эндогенного эритропоэтина превышает 500 мМЕ/мл, не отвечают на лечение [15];

- введение эритропоэтина вызывает пролиферацию эритроидных предшественников, поврежденных миелосупрессивной терапией [16].

Использование и эффективность рч-ЭПО у онкологических больных, получающих ХТ

Во множестве исследований на разных группах онкологических больных установлено, что рекомбинантный эритропоэтин повышает уровень гемоглобина и уменьшает потребность в гемотрансфузиях. Например, 375 больных солидными опухолями и немиелоидными гемобластомами после снижения уровня гемоглобина на фоне ХТ были рандомизированы на рч-ЭПО 150–300 ед/кг или плацебо 3 раза в неделю в течение 12–24 нед. Потребность в гемотрансфузии составила 24,7 против 39,5% ($p=0,0057$), отмечено повышение уровня гемоглобина на 2,2 против 0,5 г/дл ($p<0,001$) [17]. Результаты метаанализа данных 22 многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований также показали, что рч-ЭПО уменьшает потребность в гемотрансфузиях у пациентов, получающих ХТ [18]. Сходные результаты получены и при использовании дарбепоедина альфа [19].

В трех нерандомизированных кооперативных исследованиях, включивших более 7 000 пациентов с немиелоидными опухолями [20–23] и по крайней мере в одном рандомизированном исследовании [17] показано, что рч-ЭПО может улучшать качество жизни пациента. Исследования последних лет, включающие тысячи больных [24, 25], подтверждают улучшение качества жизни онкологических больных с анемией, леченных эритропоэтином, в том числе при повышении уровня гемоглобина с 11,0 до 12,0 г/дл [26].

Использование и эффективность рч-ЭПО у онкологических больных, не получающих ХТ или ЛТ

В последнее время опубликованы результаты четырех исследований лечения эритропоэтинами анемии у онкологических больных, не получающих химиолучевой терапии. В одном из них 989 пациентов с уровнем гемоглобина ниже 11 г/дл были рандомизированы на дарбепоедин или плацебо, лечение продолжалось 16 нед (+дополнительно 16 нед наблюдения). Потребность в гемотрансфузиях в двух группах статистически достоверно не различалась (18 и 24%), но смертность оказалась более высокой в группе дарбепоедина (26 против 20%). Второе плацебоконтролируемое исследование было спланировано (предполагали набрать 300 пациентов) для изучения влияния эритропоэтина на качество жизни больных немелкоклеточным раком легкого. Исследование пришлось закрыть после набора 70 больных в связи с явно более высокой смертностью в группе эритропоэтина [2].

Влияние рч-ЭПО на продолжительность жизни онкологических больных

Поскольку главным критерием эффективности любого лекарственного средства при лечении онкологического больного является увеличение продолжительности жизни, изучалось влияние использования рч-ЭПО на этот показатель.

Метаанализ, включавший материалы 19 рандомизированных исследований, опубликованных до 2001 г., не позволил сделать определенного заключения о влиянии лечения эритропоэтином на продолжительность жизни пациентов [27, 28].

Необходимость прояснить этот вопрос обострилась в связи с появлением двух публикаций, свидетельствующих, что лечение эритропоэтинами может быть опасным в некоторых группах онкологических больных. Предварительные результаты одного из этих исследований (Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial — BEST) появились в 2003 г., окончательные детально представлены в 2005 г. [29]. Исследование планировалось с целью изучения влияния эритропоэтинов на выживаемость больных. В исследование были включены 939 больных с метастатическим раком молочной железы из 20 стран. Пациентам с уровнем гемоглобина менее 13 г/дл назначали рч-ЭПО или плацебо в течение 12 мес с целью поддержания уровня гемоглобина между 12 и 14 г/дл. Исследование было прекращено в связи с явно меньшей продолжительностью жизни в группе больных, получающих эритропоэтин. Необходимо отметить, однако, что исходно анемия в группе получавших рч-ЭПО была более тяжелой, чем в группе получавших плацебо (доля пациентов с уровнем гемоглобина ниже 10,5 г/дл составляла 14 и 11% соответственно). В 2003 г. появилось еще одно исследование, заставившее усомниться в том, что эритропоэтины всегда полезны онкологическим больным. М. Henke и соавт. [30] изучали эффект лечения анемии эритропоэтином бета у 351 пациента с опухолями головы и шеи, получавших ЛТ. Целью введения рч-ЭПО была нормализация уровня гемоглобина (>14 г/дл у женщин и >15 г/дл у мужчин). Длительность периода без прогрессирования оказалась неожиданно меньшей в группе с эритропоэтином по срав-

Таблица 2. Подбор и коррекция доз рч-ЭПО [1, 14, 32–34]

Начальная дозировка	Изменение дозы при отсутствии ответа	Коррекция дозы по уровню ответа
Рч-ЭПО 150 ед/кг 3 раза в неделю подкожно (п/к)	Увеличить дозу рч-ЭПО до 300 ед/кг 3 раза в неделю п/к	Если уровень гемоглобина увеличивается более чем на 1 г/дл за 2 нед, доза должна быть уменьшена на 25%
Рч-ЭПО 40 000 единиц в неделю п/к	Увеличить дозу рч-ЭПО до 60 000 ед в неделю п/к	Если уровень гемоглобина достигает 12 г/дл, следует отменить терапию
Дарбепоедин 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю п/к	Увеличить дозу дарбепоедина до 4,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к	Если уровень гемоглобина снизился и составляет менее 12 г/дл, следует возобновить лечение в дозе, на 25% меньше предыдущей
Дарбепоедин 500 мкг 1 раз в 3 нед п/к		
Альтернативный режим		
Рч-ЭПО 80 000 ед. каждые 2 нед п/к рч-ЭПО 120 000 ед. каждые 3 нед п/к		

нению с плацебо ($p=0,0008$). Обращает внимание, что целевой уровень гемоглобина в этих двух исследованиях оказался выше, чем в большинстве других.

Предупреждения

Основываясь на полученной к настоящему времени информации, американская комиссия FDA (2007 г.) снабдила инструкции по использованию рекомбинантных эритропоэтинов следующими предупреждениями [2, 31]:

- для профилактики тяжелых кардиоваскулярных осложнений, артериальных и венозных тромботических эпизодов введение эритропоэтинов необходимо начинать с минимальных доз, постепенно поднимая уровень гемоглобина до такого, который позволяет исключить гемотрансфузии;

- эритропоэтины увеличивают риск смерти от кардиоваскулярных осложнений, если уровень гемоглобина превышает 12 г/дл;

- использование эритропоэтинов у онкологических больных в дозах, приводящих к повышению уровня гемоглобина до 12 г/дл и выше:

- укорачивает период до прогрессирования у больных опухолями головы и шеи, получающих лучевую терапию;

- уменьшает выживаемость и увеличивает смертность в связи с прогрессированием у больных метастатическим раком молочной железы, получающих ХТ;

- увеличивает риск смерти онкологических больных с активным течением опухоли, не получающих ХТ или ЛТ. Эритропоэтины не показаны больным этой группы;

- пациенты, получающие рч-ЭПО перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения объема гемотрансфузионной терапии после операции, имеют повышенный риск венозных тромбозов. Дарбепоедин не должен использоваться в этой ситуации.

Современные клинические рекомендации по использованию рч-ЭПО для лечения анемии у онкологических больных представлены в табл. 2 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Treatment-Related Anemia. V.3.2007).

В настоящее время существуют следующие типы рекомбинантных человеческих эритропоэтинов и лекарственных формы: эпозин альфа (Эпрекс), эпозин бета (Рекормон, Веро-эпозин и др.), эпозин омега. Все три молекулы имеют последовательность аминокислот человеческого эпозина, но различаются по количеству полисахаридных цепей углеводов, в связи с чем имеются небольшие различия в фармакокинетике и фармакодинамике. Недавно появился дарбепоедин альфа, который в отличие от человеческого эритропоэтина имеет пять N-связанных углеводных цепей вместо трех, более высокие молекулярную массу и содержание сиаловых кислот, а также характеризуется более длительным периодом полувыведения, в связи с чем может вводиться реже, чем другие рч-ЭПО (вместо эпозина альфа в фиксированной дозе 40 000 ед. 1 раз в неделю можно вводить дарбепоедин в дозе 200 мкг подкожно 1 раз в 2 нед).

Наш опыт использования рекомбинантного

эритропоэтина-бета для лечения постцитостатического анемического синдрома

Впервые эритропоэтин бета (Рекормон) нами был применен в 1998 г. у больных с индолентными лимфомами, с 2004 г. при-

меняется также у пациентов с множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом, а также у больных миелодиспластическим синдромом (МДС) с исходным уровнем эндогенного эритропоэтина менее 300 МЕ/мл. С 2006 г. в нашу клиническую практику был включен также эритропоэтин бета отечественного производства (Веро-эпозин). В течение 2005–2006 гг. мы использовали рч-ЭПО для лечения постцитостатической и метапластической анемии у 25 больных (11 мужчин, 14 женщин) в возрасте 18–75 лет (медиана 54 года). Абсолютное большинство (80%) этих пациентов получали повторные курсы ХТ по поводу опухолей кроветворения, в том числе 9 человек при проведении высокодозной ХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтической ткани (при анемии с исходным уровнем гемоглобина 8,7–11 г/дл). Еще четверо больных были трансфузионно зависимыми (пациенты с МДС, требующие регулярных трансфузий эритроцитарной массы по жизненным показаниям). В группе преобладали пациенты с множественной миеломой и лимфомами (по 8 человек), также были больные хроническим лимфолейкозом (3), МДС (4), гранулоцитарной саркомой (1) и нефробластомой (1). В половине случаев использовался Веро-эпозин, в половине — Рекормон. Профиль безопасности и эффективности Веро-эпозина соответствует международным требованиям, предъявляемым к данной группе лекарственных средств, что позволило представить результаты исследования консолидированно.

Эффективность и переносимость лечения оценивали в динамике по:

- степени выраженности анемии;

- потребности в гемотрансфузионной терапии;

- наличие побочных действий препарата (неконтролируемая медикаментозно артериальная гипертензия, развитие венозных и артериальных тромбозов).

Трудности оценки эффекта рч-ЭПО возникали в случаях быстрой регрессии опухоли на фоне ХТ, поскольку отсутствие опухоли само по себе может приводить к купированию анемии.

Рч-ЭПО назначали в начальной дозе по 150 МЕ/кг массы тела подкожно 3 раза в неделю. У всех пациентов с МДС определяли исходный уровень эндогенного эритропоэтина. Первую оценку эффекта проводили через 4 нед от начала введения препарата. При увеличении уровня гемоглобина более чем на 1 г/дл терапию продолжали в той же дозе (до уровня гемоглобина 12 г/дл). Если прироста уровня гемоглобина не отмечалось, дозу препарата удваивали (300 МЕ/кг). В случае отсутствия эффекта через 8 нед лечение прекращали.

Показаниями к проведению трансфузии эритроцитарной массы являлись:

- клинически значимая — «симптомная» — анемия (одышка, тахикардия, повышение пульсового давления, появление или учащение приступов стенокардии или ишемических мозговых атак, проявления сердечно-сосудистой недостаточности) и/или

- снижение уровня гемоглобина менее 7–8 г/дл.

Переносимость эритропоэтина бета во всех случаях оказалась хорошей. Из побочных эффектов можно отметить у двух больных (по одному в подгруппах Рекормона и Веро-эпозина) повышение уровня артериального давления (по сравнению с ис-

ходным), что потребовало соответствующей коррекции гипотензивной терапии. В одном случае терапия Веро-эпоэтином осложнилась рецидивом венозных тромбозов у пациента с наследственной тромбофилией (гомоцистеинемией).

Из четырех пациентов с МДС (исходно все имели относительную недостаточность эндогенного эритропоэтина) отчетливого положительного эффекта не наблюдалось ни у одного больного даже при увеличении дозы препарата до 600 МЕ/кг на каждое введение. Имелась тенденция к снижению потребности в гемотрансфузиях у двоих (увеличение интервала между гемотрансфузиями с 4 до 6 нед). Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы, согласно которым больные МДС отвечают на введения рч-ЭПО приблизительно в 15% случаев. У пациентки с гранулоцитарной саркомой и длительной глубокой цитопенией наблюдалось снижение потребности в гемотрансфузиях.

Из 20 больных с другими опухолями прирост уровня гемоглобина и/или снижение потребности в гемотрансфузиях наблюдались у 18 человек. У девяти из них эффект возник только при увеличении дозы до 300 МЕ/кг на введение. В пяти случаях мы оцениваем эффект как «сомнительный», так как исчезновение анемии могло быть объяснено быстрой регрессией опухоли на фоне ХТ. В четырех случаях анемия была купирована у пациентов, у которых опухоль прогрессировала (т.е. эффект несомненен), в трех случаях эффект подтвержден частичным рецидивом анемии после отмены рч-ЭПО. У большинства больных с лимфопролиферациями (90%) были отмечены прирост уровня гемоглобина и/или снижение потребности в гемотрансфузиях.

Таким образом, на основании международных рекомендаций, данных литературы и собственного опыта мы можем сделать несколько заключений.

Поскольку метаанализ не показал улучшения (или ухудшения) выживаемости онкологических больных при лечении эритропоэтинами, врач должен внимательно взвесить риски и преимущества их использования и обсудить возможности лечения с пациентом.

Рекомендуется не вводить эритропоэтин онкологическому больному, не получающему в данный момент противоопухолевой терапии, до тех пор, пока не появятся новые сведения о соотношении «риск—эффект» такого лечения.

Поскольку бывает трудно дифференцировать анемию, связанную с ХТ, и опухольассоциированную анемию, предлагается использовать временной период в 6 нед после завершения химиолучевой терапии как показатель связи анемии с лечением.

У онкологических больных, получающих химиолучевую терапию, для решения вопроса об использовании эритропоэтинов предлагаются следующие рекомендации (с высокой степенью доказательности):

- уровень гемоглобина 10–11 г/дл, имеются клинические симптомы анемии — показана терапия эритропоэтином;
- уровень гемоглобина ниже 10 г/дл, имеются клинические симптомы анемии — безусловно показана терапия эритропоэтином;
- симптомы анемии отсутствуют — наблюдение или обсуждение назначения терапии эритропоэтином.

При назначении эритропоэтинов дополнительно показано применение препаратов железа, если уровень ферритина ниже 100 нг/мл, а коэффициент насыщения трансферрина менее 20%.

Эритропоэтины должны назначаться преимущественно при анемии, индуцированной химиолучевой терапией.

Л и т е р а т у р а

1. Groopman J.L., Itri L. Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616–34.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Treatment-Related Anemia.V.3.2007. www.nccn.org
3. Henry D.H. Supplemental Iron: A Key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEPO. *Oncologist* 1998;3:275–8.
4. Blackwell K., Gascon P., Sigounas G., Jolliffe L. rHuEPO and improved treatment outcomes: potential modes of action. *Oncologist* 2004;9:41–7.
5. Varlotto J., Stevenson M.A. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):25–36.
6. Harrison L.B., Chadha M., Hill R.J. et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002;7(6):492–508.
7. Yasuda Y., Fujita Y., Matsuo T. et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24:1021–9.
8. Leyland-Jones B. Evidence for erythropoietin as a molecular targeting agent. *Semin Oncol* 2002; 29:145–54.
9. Mittelman M., Neumann D., Peled A. et al. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5181–6.
10. Steensma D.P., Loprinzi C.L. Erythropoietin use in cancer patients: a Matter of life and death? *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5865–8.
11. Maiese K., Li F., Chong Z.Z. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293:90–5.
12. Ekmekcioglu S., Grimm E.A. Cytokines: biology and applications in cancer medicine. In: Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. BCDecker Inc.; 2003.
13. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693–9.
14. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689–92.
15. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995;86:4446–53.
16. Krantz S.B. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77:419–34.
17. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865–74.
18. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1204–14.
19. 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 (16):1211–20.
20. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice: Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:1218–34.
21. Demetri G.D., 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: Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:3412–25.
22. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. 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.
23. Desai J., Demetri G.D. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia: An evidence-based review. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:389–406.
24. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with anemia. *Cochrane Database System Rev* 2006;3:CD003407.
25. Ross S.D., Allen I.E., Henry D.H. et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006;28:801–31.
26. Crawford J., Cella D., Cleeland C. 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(4):888–95.
27. Bohlius J., Langensiepen S., Schwarzer G. et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. *Cochrane Database System Rev* 2004; CD003407.
28. 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* 2000; 97:489–98.
29. 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.
30. 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.
31. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>
32. Harrison L.B., Shasha D., White C. et al. Radiotherapy-associated anemia: The scope of the problem. *Oncologist* 2000;5(Suppl 2):1–7.
33. Henry D.H. Supplemental iron: a key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEPO? *Oncologist* 1998;3:275–8.
34. Finch C.A. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood* 1982;60:1241.