

A daganatos betegségekhez társuló anémiák okai és kezelési lehetőségei

Borbényi Zita

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

A daganatos betegségekben a kemoterápia során a betegek több mint felében alakul ki korrekciót igénylő anémia. Az anémia előfordulása nagymértékben függ a malignus betegség típusától és az alkalmazott kemoterápia fajtájától. A vérszegénység kialakulásában, ezekben a betegekben több tényező játszik egyidőben szerepet, leggyakrabban ún. krónikus betegséghez társuló anémiáról van szó. Ebben a típusú vérszegénységben a makrofágok fokozott aktivációja miatt a vasfelhasználás zavara és a csökkent erythropoietin-termelődés a legfontosabb eltérés. Rendszerint hypochrom, microcytás anémiáról van szó. Solid tumorokban és hematológiai malignus betegségekben, elsősorban malignus lymphomákban a betegek 50-70%-ában a transzfúzió elkerülhető, vagy a transzfúziós igény jelentősen csökkenthető rekombináns human erythropoietin alkalmazásával a kemoterápia során. A szerző a rendelkezésre álló irodalmi adatok áttekintésével tárgyalja az erythropoietin alkalmazási lehetőségeit, az optimálisnak tűnő adagolást és a hatékonyságot meghatározó tényezőket. *Magyar Onkológia 45:437-441, 2001*

Patients with cancer frequently develop anaemia. Various factors, including the type of malignancy and the intensity of chemotherapy influence the prevalence of anaemia and need of transfusions. Among the numerous causes of its development, the most frequent type is cancer anaemia, the so-called „anaemia of chronic disorders”. Anaemia of chronic disorders is diagnosed when neoplastic disease is accompanied by an otherwise unexplained microcytic anaemia with compromised iron utilisation and decreased erythropoietin secretion. In 50-70% of patients with solid tumors or hematological malignancies, mainly with multiple myeloma and malignant lymphomas, transfusion can be avoided, or significantly decreased by the use of recombinant erythropoietin. This review provides tools to decide the best candidates for this treatment and a guideline to monitor its efficacy. *Borbényi Z. Etiology and treatment of malignancy-associated anaemia. Hungarian Oncology 45:437-441, 2001*



A malignus betegségekhez társuló anémia több, gyakran egyidőben meglévő ok miatt jön létre, alapvetően csökkent vörösvérsejt- (vvt) képzés vagy vérvesztés, illetve fokozott vörösvérsejt-pusztulás következtében alakul ki. A malignus betegségek miatt kezelt betegekben – ha a heveny leukaemiákat nem vesszük figyelembe – a betegek 50–60%-ában alakul ki korrekciót igénylő anémia (29). A legnagyobb a transzfúziós igény a malignus lymphoma, tüdőrák

és nőgyógyászati daganatok miatt kezelt betegekben. Az Egyesült Államokban évente megközelítően egymillió egység vörösvérsejt transzfúzió történik malignus betegség miatt (29).

Az anémia kialakulásának okai

A vérszegénység leggyakoribb okai daganatos betegségekben az alábbiakban foglalhatók össze (11):

1. Csökkent képzés
2. Táplálkozási nehezítettség (vas-, folsavhiány)
3. Káros vasfelhasználás
4. Károsodott humorális szabályozás
5. Csökkent képzés

Mennyiségi okok:
csontvelő-infiltráció, fibrosis
kemoterápia, irradiáció

Közlésre érkezett: 2001. szeptember 9.
Elfogadva: 2001. szeptember 20.

Levelezési cím: Dr. Borbényi Zita,
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi
Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ,
6720 Szeged, Korányi fasor 6.

A közlemény a Johnson & Johnson támogatásával készült.

Minőségi eltérések:

- myelodysplastikus syndroma
- myeloproliferatív betegségek
- 2. Vérvesztés, fokozott vörösvérsejt-pusztulás
 - a. Vérzés
 - b. Hypersplenia
- c. Csökkent vörösvérsejt-élettartam (immun, microangiopathiás haemolysis)

A krónikus betegségekhez társuló anémia fogalma és jellemzői

A krónikus betegségekhez társuló anémia („anaemia of chronic disorders”: ACD) leggyakrabban elhúzódó gyulladással járó folyamatokhoz vagy malignus betegségekhez társul, látszólag magyarázhatatlan ok miatt létrejött hypochrom, microcytás anémiáról van szó. A háttérben károsodott vasfelhasználás áll, melyet az alacsony szérumbasszint, alacsony vaskötő kapacitás, normális vagy magasabb ferritinszint jellemez (18). A kialakulás középpontjában krónikus fertőző folyamat esetén a kórokozó által fenntartott antigénstimulus, malignus betegségekben a daganatsejtek által kiváltott fokozott makrofág-aktiváció áll. A fokozott fagocitózis miatt a vörösvérsejt-élettartama csökken és a makrofágokban vasfelhalmozódás jön létre. A fokozott vvt-pusztulást a csontvelő nem képes kompenzálni, mivel a makrofág-aktiváció következtében bizonyos citokinek (tumor necrosis factor alpha, interleukin-1) gátolják a vesében az erythropoietin- (Epo) termelést. Ez a magyarázata annak, hogy a malignus betegségekhez társuló anémiák jelentős hányadában alacsony a szérumbasszint (Epo) szintje (3, 23).

A kemoterápia a krónikus betegséghez társuló anémiát tovább fokozza a vérképző sejtekre ki-

fejtett direkt károsító hatása miatt. A kemoterápia után a szérumbasszintje ugyan átmenetileg emelkedik, de 1 hét elteltével az tapasztalható, hogy a szint irreálisan alacsonyra csökken és ez a kórosan csökkent Epo-szint legalább 4 hétig eltart (12, 13, 27, 28).

Ezek a megfigyelések teremtették meg a tudományos háttérét a malignus betegségekhez társuló anémiákban az Epo klinikai alkalmazhatóságának (1. ábra).

A kemoterápia által kiváltott anémiák előfordulása

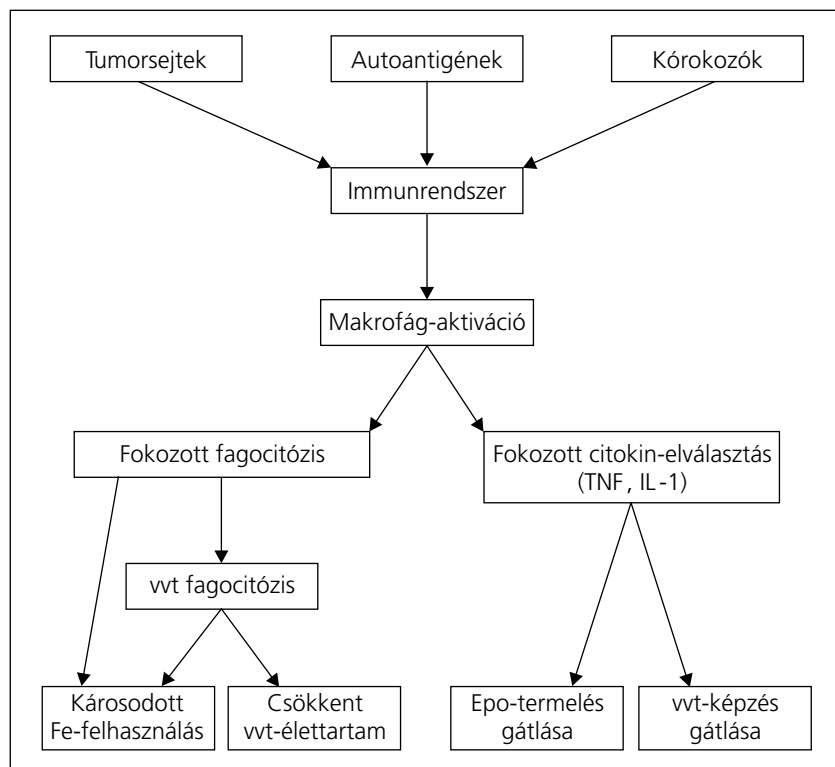
Citosztatikus kezelés során a kemoterápia következtében kialakult neutropenia és thrombopenia miatt alakulnak ki a súlyos, sokszor életet veszélyeztető klinikai tünetek, elsősorban súlyos fertőzések és vérzéses jelenségek, azonban az életminőség szempontjából a vérszegénység is igen figyelemre méltó és a betegek jelentős része kemoterápia után vörösvérsejtpótlást igényel. Solid tumorok esetében tüdő- és ovariumcarcinomában a leggyakoribb az anémia kialakulása kemoterápia után (51–52%), ezeknek a betegeknek 25–28%-a transzfúziót is igényel (29). Ez a jelentős arány ezekben a betegcsoportokban feltehetően az azal függ össze, hogy a betegség fenszintje igen előrehaladott stádiumban van a kezelés idején, valamint azzal, hogy a platinatartalmú kombinációk használata leginkább itt terjedt el. A platina-tartalmú kombinációk esetén, ha a ciszplatina dózisa eléri a 60–80 mg/m²/ciklust, vagy a carboplatiné a 300 mg/m²/ciklust, arra lehet számítani, hogy a 3–4. ciklus után a transzfúzió elkerülhetetlen (9, 15, 36).

Gyakoribb a transzfúziós igény a kemoterápia alatt, ha idősebb betegről van szó, ha a kezelés előtt már anémia észlelhető vagy az első ciklus után 10–20 g/l-rel csökken a hemoglobinszint. Ezek az anémiák általában normochrom, normocytásak. Ismeretes az a tény is, hogy a terápiás besugárzás hatékonyságát jelentős mértékben befolyásolja a daganat oxigénellátása, amely összefüggésben van a beteg hemoglobinszintjével. Klinikai tanulmányok, elsősorban fejnyaki daganatokban bizonyították, hogy azokban a betegekben, akikben a terápiás besugárzás idején Epo-val korrigálták a vérszegénységet, hatékonyabb volt a sugárkezelés és javult a betegek életkilátása (21).

Az erythropoietin dózisa, hatékonysága

A 90-es évek eleje óta ismeretesek klinikai vizsgálatok rekombináns human Epo (rhuEpo) alkalmazásáról solid tumorokban és hematológiai betegségekben egyaránt (1, 5, 6, 14, 33, 35). A hatékonyságot olyan betegekben is vizsgálták, akik nem részesültek kemoterápiában. Ebben a betegcsoportban a betegek 40%-a reagált az Epo-kezelésre, átlagosan 382 E/kg/hét dózist alkalmazva. A transzfúziós igény ebben a csoportban nem csökkent szignifikánsan a placeboval kezeltettekhez képest, ennek azonban az lehetett az oka, hogy a kezdeti Epo-dózis igen alacsony volt (100 E/kg,

1. ábra.
Krónikus betegségekhez társuló anémiák pathogenesis (ACD)



hetente 2 alkalommal) és a kezelést csak 6 hétig folytatták (25). Ha a betegek 150 E/kg dózisú kezelésben részesültek hetente 2 alkalommal, a reagálás 62%-ra emelkedett.

A kemoterápia során alkalmazott rhuEpo hatékonyságát számos vizsgálat elemezte (1, 5, 6, 27, 33, 35). Egyértelműnek látszik, hogy a hatékonyság nagymértékben függ az alkalmazott dózistól, ugyanis 25–50 E/kg hetente 5 alkalommal adva 45%-os reagálást eredményez, ha azonban a betegek 100–200 E/kg adagban kaptak hetente 5 alkalommal Epo-t, a reagálók aránya 70%-ra emelkedett (28). Mások 75, 100, és 150 E/kg dózisokat összehasonlítva 11%, 68% és 84%-os reagálást észleltek (6). Számos klinikai vizsgálat eredménye alapján úgy tűnik, hogy a megfelelő kezdő dózis 150 E/kg hetente három alkalommal subcutan alkalmazva. A hatékonyság megítélése egységes elvek alapján kell, hogy történjen. Hatékonyan tekinthető a szer, ha a hemoglobinszint a kiinduláshoz képest 20 g/l-rel, vagy a hematokrit 6%-kal emelkedik, illetve a betegek transzfúziómentessé válnak, vagy lényegesen csökkent a transzfúziós igény. A dózist meghatározó klinikai vizsgálatokban 48–85% közötti reagálást lehetett észlelni. A változó hatékonyság magyarázata az volt, hogy a vizsgálatokba bevont betegek alapbetegsége, a betegség kiterjedtsége, a kemoterápia típusa igen eltérő volt.

Randomizált, prospektív vizsgálatok (19, 33) során egyértelműnek látszott, hogy általában 150 E/kg rhuEpo-t hetente háromszor alkalmazva szignifikánsan emelkedett a hemoglobinszint, csökkent a transzfúziós igény, és a szer a platina-tartalmú és platinát nem tartalmazó kezelések során is egyaránt hatékony volt.

A hatékonyságot meghatározó tényezők

Míthogy az rhuEpo alkalmazása igen költséges, a kezelés megkezdése előtt fontosnak látszik bizonyos prediktív paraméterek meghatározása abból a célból, hogy az esetleges hatékonyság megjósolható legyen. Ésszerűnek tűnhetne, hogy a kezdeti Epo-szint és a reagálás között szoros összefüggésnek kellene lennie, azonban a klinikai vizsgálatok ezt a feltételezést solid tumorok esetében nem erősítették meg (35). A magyarázat az lehet, hogy a kemoterápia során változik a szérum Epo-szintje, tehát a kiindulási Epo-érték és a reagálás mértéke között emiatt nincs szoros összefüggés. Hematológiai betegségekben a várható reagálás és a kezdeti Epo-szint között kimutatható összefüggés, bár ebben a betegcsoportban is igaz, hogy a citosztatikus kezelés során módosul az Epo-szint a betegekben, tehát a kezdeti Epo-szint meghatározás, ugyan fontos lehet, de eredményéből hosszú távú következtetést a reagálásra nem lehet minden esetben egyértelműen levonni (35).

Több tényező változását együttesen vizsgálva úgy tűnik, hogy solid tumorokban és hematológiai betegségekben egyaránt a kezdeti Epo-, valamint a hemoglobin- és ferritinszint 2 héttel a kezelés megkezdése után jelezheti a várható haté-

konyságot (29). Ismeretesek vizsgálatok, amelyekben a hemoglobin- és reticulocytaváltozást tartották fontosnak 2 hét kezelés után (7). Néhány tanulmány szerint a kezdeti Epo-szint és a szolubilis transzferrinreceptor-változás prediktív értéke jelentős (7).

Megtévesztően „hatástalannak” ítélik a rhuEpo-kezelést akkor, ha közben a vasanyagcsere változását a kezelő orvos nem követi és az ún. hatástalanság amiatt alakul ki, mert a betegek nem részesülnek megfelelő vaspótlásban.

Javaslat rhuEpo alkalmazására solid tumorokban a kemoterápia során

Solid tumorokban elsősorban ovariumcarcinómás, emlőrákos és kissejtes tüdőrákos betegekben történtek klinikai vizsgálatok, főként kemoterápia során kialakuló anémia esetén (1, 4, 10, 17, 31, 34). Egyértelműnek látszik, hogy solid tumorokban indokolt az erythropoietin alkalmazása:

Ha a hemoglobinszint <100 g/l, vagy a betegnek hypoxiás tünetei vannak annak ellenére, hogy a hemoglobinszint >100 g/l. Javasolt Epo-kezelés akkor is, ha a beteg platinatartalmú kemoterápiában részesül és a második ciklusra a hemoglobin 10–20 g/l-rel csökken. A nemzetközi klinikai vizsgálatok egy részében solid tumorok és indolens lymphomák esetében is megengedhető volt, hogy az itt ajánlottnál magasabb hemoglobinszint esetében is történjen rhuEpo-kezelés, akár 120 g/l körüli hemoglobinszint esetében is. Figyelembe véve azonban azt a tényt, hogy az anémiából eredő klinikai tünetek általában 100 g/l hemoglobinszint körül jelentkeznek és nem olcsó kezeléssel van szó, úgy tűnik, konszenzus alakul ki a szakértők között ezen érték elfogadását illetően.

RhuEpo alkalmazása hematológiai betegségekben

Irodalmi adatok alapján ismeretes, hogy a myelomás betegek mintegy 70%-ában (2, 16, 24, 30, 32), a krónikus lymphoid leukaemiás (CLL) betegek 90%-ában a transzfúziós igény lényegesen csökkenthető illetve a betegek transzfúziómentessé válhatnak Epo alkalmazásával (7, 8, 20). Ígéretesnek tűnik a kezelés a CLL mellett más indolens lymphomákban is. Bár a klinikai vizsgálatok nem azonos rhuEpo-dózis mellett történtek, a kezelési eredmények alapján egyértelműnek látszik, hogy myeloma multiplexben a 150 E/kg dózis hetente 3 alkalommal adva tűnik a legjobbnak, a maximális reagálás általában 4 hét kezelés után várható. Ludwig adatai alapján a betegek megközelítően 80%-ában emelkedett >20 g/l-rel a Hb-érték, a Mayo Klinika eredménye szerint a betegek 55%-a vált teljesen transzfúziómentessé (16, 24).

Hematológiai betegségekben az Epo hatékonysága függ a kezdeti Epo-szinttől, amely kritikus értékét tekintve nehéz egyértelműen állást foglalni, azonban a legtöbb ajánlás a <100 E/l szintet tartja határértéknek. Nagymértékben be-

folyásolja a hatékonyságot a csontvelő működése, főként a csontvelő-infiltráció mértéke és az, hogy a beteg korábban részesült-e citosztatikus kezelésben. A csontvelő rezerv kapacitásának megítélésére leginkább a thrombocytaszám ajánlott, többnyire megegyeznek a szerzők abban, hogy ha a thrombocytaszám >150x G/l, jó csontvelő-működést lehet feltételezni. Fontosnak látszik a kemoterápiás kombináció típusa is, ebben az értelemben elsősorban a platinatartalmú kombinációkban lehetnek szerényebbek az rhuEpo-kezelés eredményei (26).

RhuEpo alkalmazása hematológiai betegségekben kemoterápia során akkor ajánlható, ha a Hb-szint < 100 g/l a citosztatikus kezelés elkezdésekor, vagy ha a Hb-szint 10-20 g/l-rel csökkent ciklusonként és még legalább 3 kemoterápiás ciklus van hátra.

RhuEpo alkalmazása kemoterápia nélkül is ajánlható myeloma multiplexben és indolens lymphomákban, ha a hemoglobinszint < 100 g/l. Más hematológiai kórképekben, elsősorban myelodysplasticus szindrómában a betegek csak igen szűk csoportjában hatékony a rhuEpo, legfeljebb az esetek 20–25%-ában lehet rhuEpo-kezelés során javulásra számítani. Azokban az esetekben várható a transzfúziós igény jelentős csökkenése, ha a szérum Epo-szint < 100 E/l és a betegség prognózisát meghatározó Nemzetközi Prognosztikus Score (IPSS) alacsony.

Úgy tűnik, nagy dózisú kemoterápia és autológ őssejtpótlás együttes alkalmazása esetén a kezelést követően fellépő anémia korrekációjában nem tűnik hatékonynak a rhuEpo-kezelés (22).

A rhuEpo dózisa

Elfogadott, hogy 150 E/kg rhuEpo hetente 3 alkalommal subcutan alkalmazva hatékony. A dózist 300 E/kg-ra kell emelni 4 hét után, ha a Hb-szint még mindig < 100 g/l (nem transzfundáltakban), vagy ha a transzfúziós szükséglet megmaradt. Ha a hemoglobinszint 120 g/l fölé emelkedik, a dózis csökkenthető egyéni elbírálás szerint. Fontos hangsúlyozni, hogy a kezelés során a fokozott erythropoiesis funkcionális vashiányt eredményez, így előfordul, hogy a hatástalanság valódi oka az, hogy nem jut megfelelő mennyiségű vas kellő gyorsasággal az erythroid prekursorokhoz. A kezelés során tehát ezt a szempontot feltétlenül figyelembe kell venni. Vaspótlás szükséges rhuEpo-kezelés során, ha a transzferrin szaturáció 20% alá csökken, vagy a perifériás vérképben >10% hypochrom vvt található.

Az Epo-kezelés nem tartható hatékonynak, ha 2 hónapos kezelés után a hemoglobinszint továbbra is < 100 g/l, vagy a transzfúziós igény nem szűnik meg.

Irodalom

1. Abels R. Erythropoietin for anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 29A (Suppl 2):S2-S8, 1993
2. Barlogie B, Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. *Stem Cells* 11:88-94, 1993

3. Birgegard G, Wide L, Simonsson B. Marked erythropoietin increase before fall in Hb after treatment with cytostatic drugs suggests mechanism other than anaemia for stimulation. *Br J Haematol* 72:462-466, 1989
4. Bunn HF. Editorial: Recombinant erythropoietin therapy in cancer patients. *J Clin Oncol* 8:949-951, 1990
5. Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, et al. Carboplatin associated anemia treated with subcutaneous erythropoietin. A pilot study. *Oncol Rep* 1:169-172, 1994
6. Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia. A randomized double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 12:1058-1062, 1994
7. Cazzola M, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 86:4446-4453, 1995
8. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 89:4248-4267, 1997
9. de Campos E, Radford J, Steward W, et al. Clinical and in vitro effects of recombinant human erythropoietin in patients receiving intensive chemotherapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13:1623-1631, 1995
10. Del Marstro L, Venturini M, Lionetto R, et al. Randomized phase III. trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 15:2715-2721, 1997
11. Dührsen U, Hossfeld DK. Hematopoietic growth factors and the treatment of tumor associated anemias. *Ann Hematol* 69:213-221, 1994
12. Erslev AJ. Drug therapy: erythropoietin. *N Engl J Med* 324:1339-1344, 1991
13. Erslev AJ. The therapeutic role of recombinant erythropoietin in anemic patients with intact endogenous production of erythropoietin. *Semin Oncol* 19(Suppl 8):14-18, 1992
14. Gale RP. Myelosuppressive effects of antineoplastic chemotherapy. In: Testa NG, Gale RP (eds) *Hematopoiesis. Long-term effects of chemotherapy and radiation.* Marcel Dekker, New York, pp 63-73, 1988
15. Gamucci T, Thorel MF, Frasca AM, et al. Erythropoietin for the prevention of anaemia in neoplastic patients treated with cisplatin. *Eur J Cancer* 29A(Suppl 2):13-14, 1993
16. Garton JP, et al. Epoietin alfa for the treatment of the anaemia of multiple myeloma. A prospective randomized placebo-controlled double blind trial. *Arch Int Med* 155:2069-2074, 1995
17. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alpha on clinical outcomes in patient with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 15:1218-1234, 1997
18. Henry DH. Changing patterns of care in the management of anemia. *Semin Oncol* 19(Suppl 8):3-7, 1992
19. Jen Bokkel Huinink WW. Controlled multicenter study of the influence of two different dosages of subcutaneous rhEPO on the development of anemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based combination chemotherapy In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BRM (eds) *RhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment.* Marcel Dekker: New York, pp 99-112, 1996
20. Jose E, Kai K, Revicki D, et al and The Epo Anaemia of CLL study group. Clinical and health status assessments in anemic chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with epoetin alfa (EPO). *Blood* 86(Suppl 1): 2091a, 1994
21. Kumar P. Tumor hypoxia and anemia: Impact on the efficacy of radiation therapy. *Semin Hematol* 37(Suppl 6): 4-8, 2000
22. Lazzarus HM, et al. Serum erythropoietin levels and blood component therapy after autologous bone marrow transplantation: Implications for erythropoietin therapy in this setting. *Bone Marrow Transplant* 10:71-75, 1992
23. Lee GR. The anemia of chronic disorders In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds) *Winthrobe's Clinical Hematology*, 9th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 840-851, 1993

24. Ludwig H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 322:1693-1699, 1990
25. Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer M, et al. Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 76:2319-2329, 1995
26. Miguel JFS, Garcia Sanz R. Recombinant human erythropoietin in the anaemia of multiple myeloma and non Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 15(Suppl 1): S29-S34, 1998
27. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322:1689-1692, 1990
28. Nowrousian MR. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related or chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumors. *Med Oncol* 15:(Suppl 1):S19-S28, 1998
29. Miller CB, Plataniias LC, Mills SR, et al. Phase I-II trial of erythropoietin in the treatment of cisplatin-associated anemia. *J Natl Cancer Inst* 84:98-103, 1992
30. Österborg A, et al. for the European Study Group of Erythropoietin (epoetin beta). Treatment in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study. *Blood* 87:2675-2682, 1996
31. Rasper C, Terhaar A, Fossa A, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related anaemia. *Eur J Haematol* 58:251-256, 1997
32. San Miguel JF. Supportive therapy for complications in multiple myeloma. In: Education sessions of the second meeting of the Euroean Haematology Association. 1996. Blackwell Science Oxford: Oxford, pp 12-16, 1996
33. Sevela P, Kurz C, Marth C, et al. Prospective randomized placebo controlled trial of erythropoietin (Erypo) in patients with chronic tumor anemia and gynecological cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:287, 1995
34. Thatcher N. Controlled study of the efficacy and safety of recombinant human erythropoetin (Epoetin alpha; Cilag) in the prevention of anaemia in patients with small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Ann Oncol* 5(Suppl 8):89, 1994
35. Voigtman R, Nowrousian MR, Essers U, et al. rhEPO in the treatment of anemia associated with malignancy. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BRM (eds). *RhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. Marcel Dekker: New York, pp 113-127, 1996
36. Wood PA, Hrushesky JM. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 95:1650-1659, 1995