

ANNA KORYCKA, ANNA SZMIGIELSKA-KAPŁON, TADEUSZ ROBAK

Białka stymulujące erytropoezę i ich rola w leczeniu niedokrwistości w chorobach nowotworowych

Erythropoiesis stimulating proteins and their role in the treatment of neoplastic disorders anemia

Z Katedry i Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. *Tadeusz Robak*

SŁOWA KLUCZOWE: Rekombinowana erytropoetyna — Darbeopetyna alfa — Niedokrwistość — Choroby nowotworowe

KEY WORDS: Recombinant erythropoietin — Darbepoetin alfa — Anemia — Neoplastic disorders

STRESZCZENIE: Niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej stanowi bardzo istotny problem kliniczny. Jest ona związana z rozwojem procesu podstawowego, ale może ulegać nasileniu na skutek stosowanego leczenia, jakim jest chemio- i radioterapia. Jedną z metod leczenia niedokrwistości, oprócz podawania preparatów żelaza i transfuzji preparatów krwiopochodnych, jest stosowanie klasycznych preparatów rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny alfa lub beta (rHuEPO) oraz darbepoetyny alfa — białka stymulującego erytropoezę o przedłużonym działaniu. W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący skuteczności preparatów rekombinowanej erytropoetyny oraz darbepoetyny alfa w onkologii, w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

SUMMARY: Anemia observed in patients with cancer disease makes a serious clinical problem. It is connected with neoplastic disease, however it could be enhanced by the regimens of chemo- and radiotherapy. One of the methods of anemia management in cancer patients, except iron administration and blood transfusion, is treatment with either classic human recombinant erythropoietins alpha and beta (rHuEPO) or prolonged action erythropoiesis stimulating protein — darbepoetin alfa. In this paper we present clinical experience concerning the efficacy of recombinant erythropoietins and darbepoetin alfa in the treatment of cancer disease anemia.

WPROWADZENIE

Niedokrwistość współistniejącą z chorobą nowotworową lub będącą następstwem zastosowanej terapii stwierdza się u 5 — 60% pacjentów onkologicznych. Przyczyna niedokrwistości w tej grupie chorych jest złożona i zależy od rodzaju nowotworu oraz od zastosowanego leczenia (1). Najczęściej jest ona związana z nieprawidłowym metabolizmem żelaza, wynikającym z upośledzenia jego wykorzystania z magazynów tkankowych i zależy od rozwoju choroby podstawowej (niedokrwistość chorób przewlekłych — ACD). U pacjentów z chorobą nowotworową często dochodzi ponadto do dużej utraty krwi w wyniku przewlekłych krwawień lub zabiegów chirurgicznych, co prowadzi do niedoborów żelaza. W zaawansowanych postaciach choroby nowotworowej często obserwuje się tzw. niedokrwistość wieloniedoborową, związaną z niedostatecznym odżywieniem chorego. Ważną przyczynę niedokrwistości u chorych onkologicznych stanowią ponadto przerzuty do szpiku kostnego w wyniku progresji nowotworu oraz toksyczny wpływ chemio- i radioterapii na szpik kostny (2, 3). NCI/WHO wyodrębniło cztery stopnie nasilenia niedokrwistości, określające toksyczność leczenia przeciwnowotworowego na podstawie stężenia hemoglobiny (Hb) (T - Hb 9,5-10,9 g/dl, 11° - Hb 8,0-9,4 g/dl, IIF - Hb 6,5-7,9 g/dl i IV° - Hb < 6,5 g/dl) (2). Objawy niedokrwistości pod postacią osłabienia, duszności i zmniejszenia tolerancji wysiłku prowadzą do pogorszenia jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową i stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy.

Jednym z prawdopodobnych mechanizmów potencjalnego wpływu niedokrwistości współistniejącej z chorobą nowotworową na wyniki leczenia chorych onkologicznych jest zależność między niskim stężeniem Hb w surowicy, a zmniejszonym dostarczaniem tlenu do tkanek guza. Zaburzenia oksydacji tkanek guza odgrywają ważną rolę w powstawaniu oporności wielolekowej komórek nowotworowych, zmniejszając ich wrażliwość na zastosowane leczenie i wpływają na nieprawidłową ekspresję genów (4, 5). Przyczyniają się ponadto do nasilenia procesów angiogenezy oraz do powstawania przerzutów (1, 4, 6).

Postępowanie u chorych z niedokrwistością związaną z chorobą nowotworową jest zróżnicowane w zależności od rodzaju i nasilenia niedokrwistości. U części chorych niedokrwistość nie wymaga leczenia. U pozostałych podawane są, nie zawsze skuteczne, preparaty żelaza lub wykonywane są okresowe transfuzje preparatów krwiopochodnych, związane z ryzykiem potransfuzyjnym. Poszukując skutecznych metod zwalczania niedokrwistości związanej z chorobą nowotworową, zwłaszcza u chorych, u których transfuzja jest jedyną metodą leczenia coraz większe nadzieje wiąże się z białkami stymulującymi erytropoezę (erythropoiesis stimulating protein; ESP) (5, 7). Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych stwierdzono, że normalizacja poziomu Hb w wyniku stosowania preparatów erytropoetyny w trakcie chemio- i radioterapii zwiększa wrażliwość na stosowane leczenie i poprawia rokowanie chorych w porównaniu z grupą kontrolną, w której niedokrwistość nie była leczona erytropoetyną (7 — 11).

ERYTROPOETYNA I MECHANIZM JEJ DZIAŁANIA

Endogenna erytropoetyna (EPO) jest glikoproteiną złożoną ze 165 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 34 kD, zbudowaną z 3 łańcuchów węglowodanowych, połączonych atomem azotu. W warunkach naturalnych EPO jest wytwarzana przez nerki aż w 90% (12). Niewielką zdolność biosyntezy tego hormonu (ok. 10%) ma także wątroba, która w okresie życia płodowego jest głównym jej źródłem. EPO jest głównie metabolizowana w wątrobie, a tylko 5% wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Rozwój biologii molekularnej i inżynierii genetycznej w ostatnich latach pozwolił na zlokalizowanie genu dla EPO w długim ramieniu chromosomu 7, we fragmencie q11-q22 i uzyskanie rekombinowanych postaci tego czynnika (rHuEPO) (3, 13).

EPO oddziałuje na komórki docelowe za pośrednictwem receptora cytokinowego należącego do tzw. 1 rodziny receptorów cytokinowych (EPO-R). W mechanizmie aktywacji EPO-R istotną rolę odgrywa wiązanie naturalnego ligandu EPO, wiązanie wirusowej glikoproteiny gp55, brak końcowego fragmentu cytoplazmatycznego EPO-R oraz mutacja punktowa w zewnątrzkomórkowej domenie EPO-R (14). Połączenie EPO z EPO-R i przekazywanie sygnału wewnątrz komórki jest związane z aktywacją cytoplazmatycznej, niereceptorowej białkowej kinazy tyrozynowej JAK-2 i cytoplazmatycznego czynnika transkrypcyjnego STAT5, pełniącego ważną rolę w regulacji erytropoezy *in vivo* (5, 15, 16).

Biologiczne działanie EPO polega na pobudzaniu erytropoezy na drodze stymulacji proliferacji i różnicowania komórek prekursorowych układu czerwono-krwinkowego (CFU-E) do dojrzałych erytrocytów (17,18). W komórkach erytroidalnych, w których poziom EPO jest prawidłowy, większość komórek EPO zależnych ulega apoptozie. Regulacja ta opiera się na tzw. „eleganckim mechanizmie sprzężenia zwrotnego”, w którym podstawową rolę odgrywa wrażliwość odpowiednich struktur nerkowych na spadek stężenia tlenu. Obniżenie stężenia tlenu powoduje zwiększone wytwarzanie EPO i zwiększenie liczby krwinek czerwonych, co z kolei powoduje spadek syntezy EPO i zmniejszenie jej stężenia we krwi.

Działanie EPO nie jest jednak ograniczone wyłącznie do układu krwiotwórczego. Wiele prac opublikowanych w ostatnich latach wskazuje, że EPO jest cytokiną o działaniu autokrynnym i parakrynnym i oddziałuje także na wiele tkanek niehematologicznych (19 — 22). Miejscowe wytwarzanie EPO wykazano w tkance nerwowej, drogach rodnych i łożysku, a ekspresję EPO-R stwierdzono m.in. w nerkach, płucach i tkance mięśniowej (17, 21). Obecność receptorów EPO wykryto ponadto w wielu nowotworach: gruczolakoraku jelita grubego, raku żołądka, płuc, piersi, nowotworach głowy i szyi, guzach nerki, a także na wielu izolowanych liniach komórkowych (21 — 24). Zdolność EPO do pobudzania angiogenezy zarówno w komórkach prawidłowych, jak i nowotworowych oraz ekspresja EPO-R na komórkach nowotworowych i na komórkach śródbłonna naczyń sugeruje, że EPO może bezpośrednio wpływać na wzrost guza i hamować apoptozę, indukując progresję nowotworu lub powstawanie przerzutów. Może także zmieniać wrażliwość komórek nowotworowych na chemio- i radioterapię (21).

W praktyce klinicznej stosowane są obecnie 2 rodzaje rHuEPO o tej samej sekwencji aminokwasów, różniące się częścią glikozylowaną. Są to EPO alfa i EPO beta. Glikozylacja nie wpływa na aktywność biologiczną EPO natomiast zmniejsza jej klirens osoczowy (18). Oba rodzaje rHuEPO wykazują podobną skuteczność i okres półtrwania. Istotne znaczenie dla skuteczności EPO ma obecność reszt kwasu sjałowego, których w przypadku rHuEPO jest maksymalnie 14. Najwyższe stężenie rHuEPO po podaniu dożylnym występuje po ok. 30 min, a $T_{1/2}$ wynosi 8 godzin. Po podaniu podskórnym max. stężenie w surowicy osiągane jest po 12 — 24 godz., a $T_{1/2}$ wynosi 20 godzin (18).

Nowym białkiem stymulującym erytropoezę jest darbepoetyna alfa (Aranesp, Amgen), zbudowana z 5 łańcuchów węglowodanowych i zawierająca aż 22 reszty kwasu sjałowego, dzięki czemu charakteryzuje ją przedłużone działanie. Darbepoetyna alfa pomimo różnic w budowie cząsteczki, w porównaniu z rHuEPO wykazuje wysoką swoistość wobec EPO-R. Modyfikacja budowy darbepoetyny alfa wpływa natomiast na wydłużenie czasu półtrwania leku i większą aktywność biologiczną preparatu w porównaniu do klasycznych rHuEPO. Maksymalne stężenie darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym występuje po ok. 91 godz, a $T_{1/2}$ wynosi 74 godz. Aranesp w dawce 500 ug może być stosowany raz na 3 tyg. co pozwala na zmniejszenie częstotliwości dawkowania leku, przy zachowaniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia (25 — 27). Dodatkową korzyścią z zastosowania darbepoetyny alfa jest możliwość jednoczesnego stosowania preparatu Aranesp z chemioterapią (27).

REKOMBINOWANA ERYTROPOETYNA I DARBEPOETYNA ALFA W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

W 1989 roku FDA zarejestrowało rHuEPO do leczenia niedokrwistości u pacjentów z ciężką postacią niewydolności nerek. Od tej pory przeprowadzono liczne badania kliniczne, stwierdzające wysoką skuteczność rHuEPO u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu zakażeń wirusem HIV, u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a także u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego (3, 28, 29). Preparaty rHuEPO stanowią także skuteczną metodę leczenia wspomagającego w terapii onkologicznej (5, 26, 30). Erytropoetyna alfa i darbepoetyna alfa są przeznaczone głównie do leczenia niedokrwistości u chorych z guzami litymi oraz rozrostami limfoidalnymi, u których zastosowano chemioterapię. Wskazaniem do stosowania erytropoetyny beta są natomiast chorzy z guzami litymi leczeni chemioterapią zawierającą pochodne platyny (18).

Wśród pacjentów z chorobami nowotworowymi, u których często obserwowana jest dysproporcja pomiędzy nasileniem niedokrwistości, a niskim stężeniem endogennej EPO stwierdzono najkorzystniejszy efekt stosowania rHuEPO. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie rHuEPO u chorych z chorobą nowotworową, powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na preparaty krwiopochodne o 32 — 82%, w zależności od stadium choroby i typu nowotworu (31). Ponadto, poprawa samopoczucia i jakości życia chorych jest większa niż wynikałoby to

ze wzrostu poziomu Hb. Wykazano również, że rHuEPO zmniejsza hipoksję tkanek guza niezależnie od wpływu na poziom Hb, co może przywracać wrażliwość komórek na chemio i radioterapię (6, 7).

W ostatnich latach liczne kontrowersje budzi wpływ rHuEPO na czas przeżycia chorych, a także na czas wolny od objawów choroby. W przeprowadzonych do tej pory badaniach oceniano skuteczność rHuEPO głównie na podstawie jej wpływu na poziom hemoglobiny, zmniejszenie liczby przetoczeń preparatów krwiopochodnych lub poprawę jakości życia chorych (9, 11, 19, 22). W większości badań nie stwierdzono jednak znamiennego wpływu rHuEPO na czas przeżycia chorych, pomimo, że niektórzy autorzy obserwowali tendencje do jego wydłużenia (18, 31, 32). Littlewood i wsp. (31) w dużym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą stwierdzili wydłużenie czasu przeżycia w grupie otrzymującej rHuEPO w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (mediana czasu przeżycia 17 vs 11 miesięcy). Efekt ten dotyczył pacjentów z guzami litymi, jak również z nowotworami hematologicznymi. Leyland-Jones (33) w randomizowanym badaniu prowadzonym u kobiet z przerzutowym rakiem sutki, otrzymujących chemioterapię wykazał natomiast większą śmiertelność wśród osób otrzymujących rHuEPO niż w grupie kontrolnej, co spowodowało przerwanie badania po 12 miesiącach obserwacji, przed zakwalifikowaniem zaplanowanej liczby chorych. Niepokojące wyniki uzyskano także u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących chemioterapię opartą na cisplatynie (20). W grupie chorych otrzymujących rHuEPO stwierdzono częstszą progresję choroby w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą tylko chemioterapię. Stosowanie rHuEPO w trakcie radioterapii z powodu guzów okolic głowy i szyi prowadziło do uzyskania krótszego czasu wolnego od miejscowego nawrotu choroby, pomimo, że rHuEPO korygowała niedokrwistość i zmniejszała częstość przetoczeń preparatów krwiopochodnych w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną (34).

Analiza randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepa próbą i placebo, wykazała znamiennej redukcję przetoczeń masy erytrocytarnej, wzrost poziomu Hb i poprawę komfortu życia chorych leczonych darbepoetyną alfa z powodu niedokrwistości indukowanej chemioterapią. Nie obserwowano ponadto negatywnego wpływu darbepoetyny alfa na czas przeżycia chorych, a czas wolny od nawrotu choroby był porównywalny w obydwu badanych grupach (25, 26).

WSKAZANIA DO STOSOWANIA BIAŁEK STYMULOWANYCH ERYTROPOEZĘ W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

W 1998 roku, a następnie w 2002 roku Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ASH) oraz Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) opracowały wspólne wytyczne dotyczące stosowania białek stymulujących erytropoezę w onkologii i onkohematologii (35, 36). Zagadnienia tego dotyczą również wytyczne opublikowane przez EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) w 2004 r. (37). Zgodnie z wytycznymi EORTC istnieją wskazania do stosowania ESP u pacjentów z niedokrwistością chorób przewlekłych,

niedokrwistością związaną z chemioterapią oraz niedokrwistością pokrwotoczną. U chorych tych nie jest wymagana rutynowa kontrola endogennej erytropoetyny. W świetle dotychczasowych badań stwierdzono, że profilaktyczne stosowanie ESP u chorych bez niedokrwistości w trakcie chemioterapii lub radioterapii nie jest uzasadnione. Brak jest także uzasadnienia dla stosowania tej grupy leków w celu zwiększenia wrażliwości na leczenie przeciwnowotworowe. Białka stymulujące erytropoezę mogą być natomiast stosowane w celu zmniejszenia niedokrwistości i zapotrzebowania na preparaty krwiopochodne oraz poprawy jakości życia. Po przeanalizowaniu dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych ustalono, że ESP należy stosować u pacjentów onkologicznych ze współistniejącą niedokrwistością gdy stężenie Hb waha się w granicach 9 — 11 g/dl. Przy niższych wartościach Hb wskazane jest jednoczesne podawanie ESP i preparatów krwiopochodnych. U chorych z Hb powyżej 11 g/dl stosowanie ESP powinno być indywidualizowane. Docelowy poziom Hb w leczeniu niedokrwistości w chorobach nowotworowych wynosi 12—13 g/dl. Stwierdzono, że po osiągnięciu takiego stężenia Hb u chorych następuje poprawa jakości życia (38).

Zalecane jest stosowanie rHuEPO w dawce standardowej 150 IU/kg 3 x w tygodniu przez miesiąc. W przypadku braku efektu leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki do 300 IU/kg przez kolejne 4—8 tygodni. Dłuższe stosowanie preparatu przy braku efektu zwiększonej dawki rHuEPO nie jest jednak wskazane. Badania randomizowane przeprowadzone u chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną, chłoniakami o niskim stopniu złośliwości i w szpiczakiem mnogim wskazują także na porównywalną skuteczność EPO beta stosowanej raz w tygodniu w dawce 30 000 IU, w porównaniu z dawką 10 000 IU stosowaną 3 x tyg. (Tabela 1) (30, 39).

Tabela 1. Proponowane dawkowanie preparatów rekombinowanej erytropoetyny oraz darbepoetyny alfa w chorobach nowotworowych (wg 30, 39)

Table 1. Proposed dosages of recombinant erythropoietin preparations and darbepoietin alfa in neoplastic diseases (according to 30, 39)

Rodzaj EPO	Dawkowanie standardowe	Opcjonalne zwiększenie odstępu między dawkami
Erytropoetyna alfa	150 IU/kg 3 x tyg. lub 10.000 IU 3 x tyg.	40.000 IU 1 x tyg.
Erytropoetyna beta	150 IU/kg 3 x tyg. lub 10.000 IU 3 x tyg.	30.000 IU 1 x tyg.
Darbepoetyna alfa	6,75 ug/kg 1 x 3 tyg. (zazwyczaj 500 ag raz na 3 tyg.)	

W przypadku darbepoetyny alfa warto podkreślić, że jest to jedyne, dostępne na rynku białko stymulujące erytropoezę, które może być stosowane raz na 3 tygodnie w dawce 500 ug (40–41).

POWIKŁANIA LECZENIA BIAŁKAMI STYMULUJĄCYMI ERYTROPOEZĘ

Najczęstszym powikłaniem stosowania rHuEPO są zmiany skórne w miejscu wkłucia, głównie swędzenie o niewielkim nasileniu, nie mające znaczenia klinicznego. Stosowanie rHuEPO u pacjentów z chorobami nowotworowymi zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (19). Częstym powikłaniem stosowania rHuEPO jest nadciśnienie tętnicze, opisywano również przełomy nadciśnieniowe (Tabela 2). U pacjentów onkologicznych otrzymujących rHuEPO nie zaobser-

Tabela 2. Powikłania stosowania iekombinowanych preparatów erytropoetyny w chorobach nowotworowych

Table 2. Adverse effects on administration of recombinant erythropoietin preparations in neoplastic diseases

1. Odczyn skórny w miejscu wkłucia, zwłaszcza przy stosowaniu podskórnym
2. Powikłania zakrzepowo-zatorowe
3. Nadciśnienie tętnicze, rzadko przełom nadciśnieniowy
4. Objawy grypopodobne: bóle głowy, stawów, mięśni, uczucie rozbicia
5. Objawy uczuleniowe: wysypki skórne, skurez oskrzeli, hipotonia, obrzęk naczynioruchowy

wowano występowania przypadków czysto czerwonokrwinkowej aplazji szpiku (pure red celi aplasia; PRCA) (14). Powikłanie to opisano wcześniej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których preparaty rHuEPO podawano drogą podskórną. U chorych otrzymujących darbepoetynę alfa objawy niepożądane były podobne jak w grupie chorych otrzymujących placebo (26).

PIŚMIENNICTWO

1. Grossi A. Management of cancer anemia. *J Chemother* 2004; 16 suppl 4: 112—116.
2. Desai J, Demetri JD. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia: an evidence-based review. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18: 389-406.
3. Littlewood TJ. The efficacy of rHuEPO in cancer-related anaemia. *Br J Haematol*. 2003; 121:3-11.
4. Harris AL. Hypoxia — a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 38—47.
5. Glaspy JA. Cancer patient survival and erythropoietin. *J Natl Comprehensive Cancer Net*. 2005; 3: 799-807.
6. Blackwell KL, Kirkpatrick P, Snyder SA i wsp. Human recombinant erythropoietin significantly improves tumor oxygenation independent of its effects on hemoglobin. *Cancer Res* 2003; 63: 6162—6165.
7. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-2494.
8. Antonadou D, Cardamekis E, Sarris V, Tzigounia N. Effect of the administration of recombinant human erythropoietin in patients with pelvic malignancies during radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 48: 122.
9. Cheer SM, Wagstaff AJ. Epoetin beta: a review of its clinical use in the treatment of anaemia in patients with cancer. *Drugs* 2004; 64: 323-346.

10. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J i wsp. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; **122**: 394-403.
11. Thews O, Koenig r, Kelleher DK, Kutzner J, Vaupel P. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998; **78**: 752-756.
12. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plazk L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*. 1957; **179**: 633-634.
13. Law MI, Cai G, Lin F i wsp. Chromosomal assignment of the human erythropoietin gene and its DNA polymorphism. *Proc Natl Ac Sci USA* 1986; **83**: 6920-6924.
14. Hess G, Rosę P, Gamm H, Papadileris S, Huber C, Seliger B. Molecular analysis of the erythropoietin receptor system in patients with polycythemia vera. *Br J Haematol*. 1994; **88**: 794-802.
15. Parganas E, Wang D, Stravopodis D. i wsp. Jak2 is essential for sygnaling through a variety of cytokines receptors. *Celi* 1998; **93**: 385-395.
16. Socolovsky M, Fallon AE, Wang S, Brugnara C, Lodish HF. Fetal anemia and apoptosis of red progenitors in Stat 5a-/-5b-/- mice. A direct role for stat5 in Bcl-X (L) induction. *Celi* 1999; **98**:181 -191.
17. Lacombe C, Mateux P. Biology of erythropoietin. *Haematologica* 1998; **83**: 724-732.
18. Engert A. recombinant human erythropietin in oncology: carrent status and further developments. *Ann Oncol*. 2005; **16**: 1584-1595.
19. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G i wsp. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 489-498.
20. Ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW i wsp. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med Oncol* 1998; **15**: 174-182.
21. Hardee Me, Arcasoy MO, Blackwell KL, Kirkpatrick JP, Dewhirst MW. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; **12**: 332-329.
22. Acs G, Zhang PJ, Rebbeck TR, Acs P, Verma A. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 2002; **95**: 969—981.
23. Dagnon K, Pacary E, Commo F, Antoine M, Bernaudin M, Bernaudin J-F, Callard P. Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in non-small celi lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 993-999.
24. Arcasoy M, Amin K, Chou S, Haroon Z, Varia M, Raleigh J. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: relationship to tumor hypoxia. *Clinical Cancer Res* 2005; **11**: 20-27.
25. Canon J-L, Vansteenkiste J, Bodoky G i wsp. Randomized, double-blind, active-controlles trial of every 3-week darbepoietin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst*. 2006; **98**: 273-284.
26. Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, Austin M, Amado RG. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 6941-6948.
27. Glaspy J, Henry D, Patel R i wsp. Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoietin alfa: A randomized clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoietin alfa. *Eur J Cancer*. 2005; **41**: 1140—1149.
28. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management, *AIDS*, 2003; **17**, suppl. 1: 141-148
29. Volberding PA, Baker KR, Levine AM. Human immunodeficiency virus hematology, *Hematology (ASH Educ Program)* 2003, 294-313.
30. Pujade-Laurine E, Topham C. Once-weekly treatment of anemia in patients with cancer: A comparative review if epoietins. *Oncology* 2005; **68**: 122—129.

31. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercaemmen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy; results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-2874.
32. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB i wsp. 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: 2875-2882.
33. Leyland-Jones B, BEST investigators and study group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 206-207.
34. Henke M, Laszig R, Rube C, i wsp. Erythropoietin to treat to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **362**: 1255-1260.
35. Rizzo JD, Lichtin A, Woolf SH i wsp. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-4107.
36. Lichtin A The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 433-438.
37. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto I, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201-2216.
38. Crawford J, Cella D, Cleeland CS i wsp. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888-895.
39. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, Spieka I, Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol.* 2003; **122**: 386-393.
40. Glaspy J. Phase III clinical trials with darbepoetin: implications for clinicians. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 407-416.
41. Pirker R, Smith E Darbepoetin alfa: potential role in managing anemia in cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002; 2: 377-384.

Praca wpłynęła do Redakcji 19.12.2005 r. i została zakwalifikowana do druku 17.03.2006 r.

Adres Autorów.

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Ciołkowskiego 2
93-510 Łódź