

W pracy przedstawiono zagadnienie anemii u chorych na raka szyjki macicy, ze szczególnym uwzględnieniem chorych poddanych radiochemioterapii. Na podstawie danych zawartych w piśmiennictwie określono częstość występowania anemii (stężenie hemoglobiny mniejsze niż 12 g/dl) w tej grupie chorych, jej związek ze stopniem utleniania guza pierwotnego oraz jej znaczenie prognostyczne. Oceniono skuteczność metod kompensacji anemii (transfuzje, podawanie erytropoetyny) i ewentualny wpływ tej kompensacji na przeżycie chorych.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radiochemioterapia, anemia

Wpływ anemii na wyniki radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy

The influence of anaemia on the results of chemoradiotherapy in cervical cancer patients

Jerzy Jakubowicz¹, Marian Reinfuss², Paweł Blecharz³, Piotr Skotnicki⁴, Wiktor Szatkowski³, Krystyna Krzystek-Matecka¹

¹Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
³Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Powszechnie przyjętym standardem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego (IB^o–IVA^o) raka szyjki macicy jest obecnie równoczesna radiochemioterapia [1–4]. W trakcie tego leczenia jednym z najczęstszych ostrych powikłań jest anemia, definiowana jako stężenie hemoglobiny (Hb) mniejsze niż 12 g/dl [1, 5–7]. Anemia, szczególnie w trakcie radiochemioterapii, ma pogarszać rokowanie i niwelować zysk wynikający z kojarzenia obu metod leczenia [7–10]. Wiele kwestii dotyczących tego zagadnienia jest jednak nierozwiązanych; brak jest jednoznacznej odpowiedzi na temat prognostycznej roli anemii, korzyści z jej kompensacji, poziomu anemii wymagającego intensywnego leczenia, możliwości i sposobów tego leczenia, związku pomiędzy anemią a niedotlenieniem guza nowotworowego itd. Celem pracy jest próba odpowiedzi na część z tych pytań na podstawie aktualnych danych z piśmiennictwa.

Częstość występowania anemii u chorych na raka szyjki macicy

Anemia jest stosunkowo częstym zjawiskiem u chorych na raka szyjki macicy już przed leczeniem. Bush i wsp. wykazali związek pomiędzy zaawansowaniem raka szyjki macicy a częstością występowania anemii: w I^o zaawansowania anemię stwierdza się u ok. 25% chorych, w II^o – u ok. 33% chorych, i w III^o – u ok. 40% chorych [11]. Fyles i wsp. stwierdzili również, że zachodzi związek pomiędzy anemią a wielkością guza pierwotnego [12]. Częstość występowania anemii u chorych na raka szyjki macicy leczonych napromienianiem waha się w piśmiennictwie istotnie [13–17]. Evans i Bergsjö w grupie 490 chorych leczonych w latach 1956–1958, stężenie Hb <11 g/dl stwierdzili u 18,8% pacjentek [13]. Bush stężenie Hb <10 g/dl oraz <12 g/dl stwierdził odpowiednio u 2,8 i 33% spośród 1055 leczonych chorych [14]. Girinski i wsp. w grupie 386 chorych stężenie Hb <10 g/dl wykazali u 9,7% pacjentek [15]. Pedersen i wsp. stężenie Hb <11 g/dl oraz <12,2 g/dl stwierdzili odpowiednio u 26,7 i 54% spośród 424 chorych, a Grogan i wsp. odpowiednio u 19 i 34% chorych [16, 17].

Podstawowe przyczyny anemii przed leczeniem u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy to:

- przewlekłe krwawienia,
- niedobór żelaza,

The paper presents the problem of anaemia in patients with carcinoma of the cervix, with special consideration to patients receiving chemoradiotherapy. Based on data obtained from the literature, the authors determined the frequency of anaemia occurrence (haemoglobin concentration below 12g/dl) in this group of patients, its association with the primary tumour oxygenation status and its prognostic significance. The paper also contains an assessment of anaemia compensation methods (transfusions, administration of erythropoietin) and the possible effect of such compensation on survival.

Key words: cervical carcinoma, chemoradiotherapy, anaemia.

- miejscowe stany zapalne,
- uogólnione infekcje.

Zastosowanie radiochemioterapii opartej na cisplatynie lub jej pochodnych niewątpliwie zwiększa częstość występowania i nasilenie anemii, związanej zarówno z wyżej wymienionymi czynnikami, jak i samodzielną radioterapią [1]. Z początkiem lat 90. ubiegłego wieku w wieloosrodkowym badaniu prospektywnym autorzy amerykańscy Abels i wsp. wykazali, że w przypadku stosowania pochodnych platyny, jako składowej leczenia skojarzonego, przeprowadzenie transfuzji krwi było konieczne u 69% chorych; transfuzji wymagało natomiast jedynie 38% chorych nieotrzymujących w ogóle chemioterapii i 49% otrzymujących chemioterapię niezawierającą pochodnych platyny [18]. Dane opracowane przez ECAS (*European Cancer Anaemia Survey*) wykazują, że u ok. 50% chorych leczonych z powodu procesu nowotworowego stwierdza się anemię, a u 11% spośród nich stężenie hemoglobiny wynosi <10 g/dl [19].

Anemia jako czynnik prognostyczny u chorych na raka szyjki macicy

Większość badań retrospektywnych wykazuje, że anemia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zarówno dla wyleczalności miejscowej, jak i przeżyć odległych chorych na raka szyjki macicy leczonych napromienianiem [7, 8, 13–16, 20–22].

Evans i Bergsjo przeprowadzili analizę 880 chorych, wykazując statystycznie złe przeżycie w grupie pacjentek ze stężeniem Hb <11 g/dl w porównaniu z pacjentkami, u których przekraczało ono tę wartość; 5-letnie przeżycie u chorych w II° zaawansowania raka wyniosło odpowiednio 40 i 55%, w III° – 23 i 35% [13].

Statystycznie znamiennej zależności pomiędzy stężeniem Hb i wyleczalnością miejscową wykazał w 1986 r. w grupie 1050 chorych Busch; w grupie chorych ze stężeniem Hb <10 g/dl 5-letnia wyleczalność miejscowa wyniosła 54%, ze stężeniem Hb 10–11,9 g/dl – 71%, i powyżej 11,9 g/dl – 80% [14].

W badaniach Teshima i wsp. 20% chorych ze stężeniem Hb <12 g/dl przeżywało 5 lat, a z wynoszącym więcej – 50% [20].

Girinski i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę 386 chorych leczonych w Instytucie Gustave-Roussy w latach 1973–1983. Autorzy wykazali, że anemia podczas leczenia napromienianiem zwiększa ryzyko wznowy miejscowej 1,6 razy, a ryzyko wznowy miejscowej i wystąpienia przerzutów odległych 1,8 razy, podczas gdy anemia przed podjęciem leczenia napromienianiem nie ma istotnego znaczenia rokowniczego [15].

Overgaard i wsp. wykazali, że wyleczalność miejscowa wynosiła 30% w grupie chorych ze stężeniem Hb <11,2 g/dl i 57%, gdy stężenie Hb wynosiło 11,2 g/dl i więcej [21].

Pedersen i wsp., analizując grupę 424 chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, leczonych napromienianiem, wyleczenie miejscowe stwierdzili u 43% chorych ze stężeniem Hb 11 g/dl i u 74% ze stężeniem Hb 11 g/dl i większym, przeżycie 5-letnie wynosiło odpowiednio 50 i 70% [16].

Duże wieloosrodkowe retrospektywne badanie kanadyjskie dostarczyło w miarę przekonujących dowodów, że anemia jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka szyjki macicy [17]. W badaniu tym Grogan i wsp. wykazali, że stężenie Hb w trakcie radioterapii jest prognostycznie istotniejsze aniżeli stężenie Hb przed napromienianiem; w analizie wielo cechowej anemia w trakcie radioterapii była drugim pod względem istotności czynnikiem prognostycznym po zaawansowaniu raka. Zmniejszenie wskaźnika przeżyć u chorych anemizowanych w porównaniu z chorymi bez anemii przewyższało spodziewany zysk terapeutyczny po zastosowaniu równoczesnej radiochemioterapii. Grogan i wsp. zasugerowali, że wyprowadzenie chorego z anemii przez transfuzję do osiągnięcia stężenia Hb 12 g/dl likwiduje niekorzystny wpływ uprzednio istniejącej anemii [17, 22].

Twierdzenia Grogana i wsp. potwierdzają Obermair i wsp. w grupie chorych poddanych radiochemioterapii, z uwzględnieniem prognozy stężenia Hb – 11 g/dl [7].

Wiele innych badań retrospektywnych przeprowadzonych w latach 1983–1995 wskazuje na fakt, że chore na raka szyjki macicy wymagające transfuzji w trakcie radioterapii mają gorsze rokowanie niż chore niewymagające transfuzji [23–25].

Analizując badanie GOG (*Gynecologic Oncology Group*), poświęcone radiochemioterapii chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, Winter i wsp. wykazali, że anemia łączy się z wieloma czynnikami o potencjalnie negatywnym wpływie na rokowanie: inna niż biała rasa chorych, zły stan sprawności, III^o i IV^o zaawansowania raka, guz pierwotny powyżej 4 cm średnicy, wymuszone przerwy w radioterapii powyżej 60 dni. Autorzy posłużyli się wskaźnikiem poziomu AWNH (ang. *average weekly nadir hemoglobin*), stwierdzając, że chore z poziomem AWNH 12 gm/dl żyły statystycznie znacznie dłużej niż z poziomem AWNH wynoszącym 10 gm/dl [10]. W opracowaniu późniejszym z 2004 r. Winter i wsp. wykazali, że stężenie Hb w trakcie radiochemioterapii było niezależnym czynnikiem prognostycznym w grupie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy; stężenie Hb przed leczeniem nie miało znaczenia prognostycznego, jeżeli do analizy wielo cechowej włączono stężenie Hb w trakcie leczenia [6].

Opublikowano tylko jedno prospektywne, kontrolowane doświadczenie kliniczne poświęcone prognostycznej roli anemii u chorych na raka szyjki macicy i to ponad 20 lat temu [14]. Badanie to wykazało poprawę wyleczalności miejscowej u chorych leczonych napromienianiem, u których anemia została opanowana przez stosowanie transfuzji krwi; wadą doświadczenia jest mała liczba chorych i brak stratyfikacji.

Należy podkreślić, że część badaczy wyraża wątpliwość, czy anemia jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka szyjki macicy, poddanych samodzielnej radioterapii lub radiochemioterapii [1, 4, 26–29].

Anemia a niedotlenienie guza pierwotnego u chorych na raka szyjki macicy

W 2002 r. Fyles i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego badania, prowadzonego w Princess Margaret Hospital w Toronto w grupie 106 chorych na raka szyjki macicy w IB^o do IIIB^o zaawansowania. Autorzy stwierdzili związek pomiędzy stopniem utlenowania guza pierwotnego a przeżyciami chorych leczonych samodzielnym napromienianiem: przeżycie 3-letnie bezobjawowe uzyskano u 67% chorych z guzem wykazującym dobre utlenowanie i tylko u 37% chorych z guzami niedotlenionymi. Analiza wielo cechowa wykazała, że niedotlenienie guza było niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [30].

Negatywny wpływ rokowniczy niedotlenienia guza pierwotnego u chorych na raka szyjki macicy leczonych napromienianiem potwierdzają również inne badania i inni autorzy [1, 22, 31, 32]. Skuteczność radioterapii w warunkach niedotlenienia jest znacząco niższa [33]; wg Hockela i Vau-

pele ostre niedotlenienie ma bardziej negatywny wpływ niż przewlekłe, ponieważ uruchamia mechanizmy radiooporności komórkowej [34].

Już pod koniec lat 90. Strauss i wsp. wykazali ścisły związek pomiędzy stopniem utlenowania guza pierwotnego u chorych na raka szyjki macicy a stężeniem Hb [35]. Obserwacje te potwierdzają liczni autorzy: Fyles i wsp., Hirst i Brown, Hockel i wsp., Lyng i wsp. [1, 30, 36–38]. Obecnie powszechnie przyjmuje się, że anemia może być przyczyną promieniooporności raka szyjki macicy, przez wpływ na zwiększenie stopnia niedotlenienia guza [1].

Metody i skuteczność kompensacji anemii

W 1986 r. Bush w prospektywnym kontrolowanym badaniu klinicznym wykazał korzystny wpływ transfuzji na wyleczalność miejscową u zanemizowanych chorych (stężenie Hb <12,5 g/dl) na raka szyjki macicy poddanych samodzielnej radioterapii [14].

W 1999 r. Grogan i wsp. w grupie 605 chorych na raka szyjki macicy, leczonych napromienianiem lub napromienianiem skojarzonym z leczeniem systemowym, wykazali, że:

- u chorych, u których nie stwierdzono anemii przed leczeniem, ale wystąpiła ona w trakcie leczenia, 5-letnie przeżycie było tak samo niskie (45%) jak u chorych zanemizowanych przed podjęciem leczenia,
- przeżycie 5-letnie chorych, których wyprowadzono z anemii (stężenie Hb >12 g/dl), było tak samo wysokie (74%) jak u chorych, u których nie stwierdzono anemii przed leczeniem [17].

W 2004 r. opublikowano wyniki badań fazy II Southwest Oncology Group w grupie 53 chorych na raka szyjki macicy w IIB^o, III^o i IVA^o zaawansowania z anemią (stężenie Hb 8–12,5 g/dl) przed podjęciem radiochemioterapii. Badanie wykazało, że podawanie erytropoetyny (EPO) może na tyle poprawić stężenie Hb, że możliwe jest rozpoczęcie i kontynuowanie radiochemioterapii, przy prawidłowym stężeniu Hb, u prawie połowy chorych (Hb >12,5 g/dl); stwierdzono 7 incydentów zatorów żylnych. Przeżycie 2-letnie chorych było znamienne statystycznie związane ze stężeniem Hb po zakończeniu radiochemioterapii, ale nie ze stężeniem Hb przed podjęciem leczenia [39].

Wyniki badań *Southwest Oncology Group* są zgodne z danymi badań Dusenbery i wsp. wykazującymi zarówno skuteczność EPO w kompensacji anemii, jak i z drugiej strony, zwiększone ryzyko powikłań, szczególnie w postaci zakrzepów żylnych, których ryzyko wystąpienia jest i tak już wyższe u chorych na nowotwory zlokalizowane w terenie miednicy [40].

Jak podkreślono już wcześniej, problem anemii jest szczególnie dotkliwy w grupie chorych poddanych radiochemioterapii z użyciem cisplatyny; wskazują na to badania *European Anemia Survey* (ECAS), Obermaira i wsp., Morris i wsp., Gemignani i wsp. [7, 8, 41–43].

Zalecenia francuskiego SOR (*Standards, Options et Recommendations*) dotyczące zasad postępowania z chorymi na raka szyjki macicy są zdecydowanie jednoznaczne: u chorych ze stężeniem Hb <12 g/dl, kwalifikowanych do leczenia radykalnego, należy podnieść stężenie Hb przynajmniej do 12 g/dl [44, 45]. Jeżeli stężenie Hb przed leczeniem wynosi 8–10 g/dl i konieczna jest szybka kompensacja anemii

(2–3 tyg.), należy zastosować przetoczenia krwi. W przypadku chorych ze stężeniem Hb pomiędzy 10 a 12 g/dl, alternatywą przetoczeń krwi jest zastosowanie EPO [1]. U chorych będących nałogowymi palaczami, u których nawet 18% Hb może stanowić karboksyhemoglobina [46], proponuje się nawet uzyskanie większego niż 12g/dl stężenia Hb, pozostając jednak poniżej 14 g/dl [47].

Do chwili obecnej brak jest jednak przekonujących dowodów, że przetaczanie krwi lub podawanie erytropoetyny ma wpływ na odległe przeżycia chorych [22, 26, 27, 48, 49]. Trwają badania nad różnorodnymi czynnikami mającymi związek zarówno z anemią, jak i z niedotlenieniem nowotworowego guza pierwotnego, takimi jak: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), trombospondyna 1 (TSP-1), TP53, CD 31 (ang. *endothelial cell surface protein*), czynnik indukowany hipoksją (ang. *hypoxia inducible factor-1* – HIF-1), płytkowy czynnik wzrostu komórek śródbłonna (ang. *platelet-derived endothelial cell growth factor* – PDECGF), syntaza tlenu azotu (ang. *nitric oxide synthase* – NOS), metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase* – MMP) itp. [22].

Piśmiennictwo

- Marchal C, Rangedard L, Brunaud C. Impact de l'anémie sur les traitements des cancers du col utérin. *Cancer Radiothérapie* 2005; 9: 87-95.
- Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217-25.
- Urbański K, Klimek M, Bieda T, Piwowarczyk S, Urbański J. Leczenie skojarzone chorych na raka szyjki macicy. *Współcz Onkol* 2006; 10: 280-4.
- Rozzak A. Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; 9 suppl. 1: s 131-200.
- Kirwan JM, Symonds P, Green JA, et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68: 217-26.
- Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 495-501.
- Obermair A, Cheuk R, Horwood K, et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. *Cancer* 2001; 92: 903-8.
- Obermair A, Cheuk R, Horwood K, et al. Anemia before and during concurrent chemotherapy in patients with cervical carcinoma: effect of progression-free survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 633-9.
- Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiation therapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-72.
- Winter III WE, Maxwell LG, Cungiao T, et al. The association of hemoglobin with survival in advanced cervical carcinoma patients treated with cisplatin and radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 479-536.
- Bush RS, Jenkin RD, Allt WE, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 1978; 37 (suppl): 302-6.
- Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000; 57: 13-9.
- Evans JC, Bergsjö P. The influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965; 84: 709-17.
- Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2047-50.
- Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 37-42.
- Pedersen D, Søgaard H, Overgaard J, Bentzen SM. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. *Acta Oncol* 1995; 34: 787-95.
- Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
- Abels R, Larholt K, Krantz K. Recombinant hematopoietin for the treatment of anemia cancer. In: *Blood cell growth factors: their present and future use in haematology and oncology*. Murphy MJ (ed.). Alpha Med Press, Dayton 1991.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-306.
- Teshima T, Chatani M, Hata K, Inoue T. High-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: I. General figures of survival and complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1035-41.
- Overgaard J, Bentzen SM, Kolstad P, et al. Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1069-72.
- Koh WJ, Rose PG. Locally advanced cervical cancer. In: *Gershenson DM, Mc Guire W, Gore N, Quinn MA, Thomas G. Gynecologic cancer. Controversies in management*. Elsevier, Churchill, Livingstone, Philadelphia 2004; 175-186.
- Dische S, Anderson PJ, Sealy R, Watson ER. Carcinoma of the cervix-anemia, radiotherapy and hyperbaric oxygen. *Br J Radiol* 1983; 56: 251-5.
- Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; 35: 107-17.
- Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treatment with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 205-10.
- Strauss HG, Haensgen G, Dunst J, et al. Effects of anemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 21: 16-9.
- Santin AD, Bellone S, Parrish RS, et al. Influence of allogenic blood transfusion on clinical outcome during radiotherapy for cancer of the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 28-34.
- Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, et al. Long-term clinical outcomes of postoperative pelvic radiotherapy with or without prophylactic paraaortic irradiation for stage I-II cervical carcinoma with positive lymph nodes: retrospective analysis of predictive variables regarding survival and failure patterns. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 140-8.
- Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 262-7.
- Fyles A, Milosevic M, Hedley D, et al. Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 680-7.
- Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, Hill RP. Cervix cancer oxygenation measured following external radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 751-3.
- Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 266-76.
- Withers HR. Biology of radiation oncology. *Radiat Oncol* 1994; 5-21.
- Höckel M, Vaupel P. Biological consequences of tumor hypoxia. *Semin Oncol* 2001; 28: 36-41.
- Strauss G. Prognostic impact of changes in the tumor tissue pO₂ during early radiotherapy in cervical cancers: improved local control in primarily hypoxic tumors with "reoxygenation" and the impact of hemoglobin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 364.
- Hirst DG, Brown JM. The influence of hemoglobin level on radiobiological hypoxia in tumors. *Adv Exp Med Biol* 1986; 200: 603-8.

37. Höckel M, Schlenger K, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P, et al. Hypoxia and radiation response in human tumors. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 3-9.
38. Lyng H, Vorren AO, Sundfjør K, Taksdal I, Lien HH, Kaalhus O, Rofstad EK. Intra- and intertumor heterogeneity in blood perfusion of human cervical cancer before treatment and after radiotherapy. *Int J Cancer* 2001; 96: 182-90.
39. Lavey RS, Lin PY, Greer BE, et al. Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 145-51.
40. Dusenbery KE, McGuire WA, Holt PJ, Carson LF, Fowler JM, Twigg LB, Potish RA. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1079-84.
41. Ludwig H, Brigeard Golmi P, European Anemia Survey (ECAS). Prospective evaluation of anemia in over 15000 patients. *Am Oncol* 2003; 13: 169.
42. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
43. Gemignani M, Zakashansly K, Venkatraman, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations in advanced carcinoma of the cervix. *Proceedings of ASCO 2003, Chicago 2003*; 342.
44. Spaeth D, Casadevall N, Daouphars M, Marchal C, Marec-Berard P, Fabre N, Haugh M; Standards, Options and Recommendations project. Recommandations pour la pratique clinique: standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de l'erythropoietine recombinante (epoietine alpha et beta, darbepoietine, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie. *Bull Cancer* 2004; 91: 179-88.
45. Marchal C, Spaeth D, Casadevall N, Daouphars M, Marec-Berard P, Fabre N, Haugh M; Comité d'organisation des Standards, Options and Recommendations. Recommandations pour la pratique clinique: standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de l'erythropoietine recombinante (epoietine alpha et beta, darbepoietine, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancerologie pour les patients traités par radiothérapie: mise à jour. *Cancer Radiother* 2004; 8: 197-206.
46. Nordenberg D, Yip R, Binkin NJ. The effect of cigarette smoking on hemoglobin levels and anemia screening. *JAMA* 1990; 264: 1556-9.
47. Vaupel P, Mayer A. Erythropoietin to treat anemia in patients with head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363: 992.
48. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201-6.
49. Wojtukiewicz MZ, Sawicki Z, Radziwon P. Erytropoetyna u chorych na nowotwory: gdzie jesteśmy i dokąd idziemy? *Nowotwory* 2005; 55: 235-41.

Adres do korespondencji

dr med. **Jerzy Jakubowicz**
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
e-mail: z5jakubo@cyf-kr.edu.pl