

Niedokrwistość o różnym stopniu nasilenia może towarzyszyć chorobie nowotworowej, zarówno guzom litym, jak i nowotworom układu krwiotwórczego. Anemia prowadzi do wystąpienia szeregu objawów spowodowanych niedotlenieniem tkanek i narządów ważnych dla życia. Nasilenie tych objawów zależy od stopnia niedokrwistości, który może być niewielki, średni i ciężki. Jedną z częstszych przyczyn tego stanu jest niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym (ACD) spowodowana zaburzeniem reutilizacji żelaza, magazyny posiadają prawidłową lub zwiększoną ilość żelaza, lecz jego wykorzystanie jest zaburzone. Wartości żelaza w surowicy i zdolność wiązania żelaza są obniżone, a wartość ferrytyny w surowicy prawidłowa lub obniżona. Stwierdza się względny niedobór erytropoetyny i upośledzenie erytropoezy. Ponadto niedokrwistość u chorych na nowotwory może być spowodowana skróceniem czasu przeżycia erytrocytów (z autoimmunizacji, w wyniku hipersplenizmu, w niedokrwistości mikroangiopatycznej); niedoborem czynników krwiotwórczych (żelaza, kwasu foliowego, witaminy B<sub>12</sub>); naciekiem nowotworowym szpiku kostnego; włóknieniem lub martwicą podścieliska szpiku; chemio- lub radioterapia także przyczyniają się do rozwoju niedokrwistości. Niedokrwistość powoduje gorsze utlenowanie ważnych dla życia narządów. Jest jedną z ważniejszych przyczyn hipoksji guza, co przyczynia się do progresji choroby i gorszej odpowiedzi na radio- i chemioterapię. Niedokrwistość upośledza jakość życia chorych. Leczenie niedokrwistości zależy od mechanizmu prowadzącego do jej rozwoju. W niedokrwistości typu ACD najlepsze efekty uzyskuje się stosując rekombinowaną erytropoetynę. W niedokrwistości autoimmunohemolitycznej są wskazania do leczenia immunosupresyjnego. Hipersplenizm jest wskazaniem do usunięcia śledziony.

**Słowa kluczowe:** niedokrwistość, erytropoetyna, hipoksja, nowotwór, cytokiny.

# Niedokrwistość a choroba nowotworowa

## *Anemia and cancer*

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,  
Akademia Medyczna w Warszawie

### WSTĘP

Niedokrwistość jest objawem, który często towarzyszy chorobie nowotworowej. Rozwija się u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego i guzy lite. Przyczyny niedokrwistości występującej w chorobie nowotworowej zależą od wielu czynników, w tym od samego nowotworu, przerzutów, reakcji gospodarza na nowotwór oraz od leczenia [1] (tabela). U ok. 50 proc. chorych na szpiczaka mnogiego stwierdza się wartości Hb poniżej 10,5 g/dL już w czasie stawiania

rozpoznania, dalszy wzrost odsetka chorych z niedokrwistością obserwuje się po rozpoczęciu leczenia. Podobne obserwacje dotyczą chorych na inne chłoniaki nieziarnicze: w czasie ustalania rozpoznania anemia występuje u blisko 40 proc., po paru cyklach chemioterapii u 70 proc. [2]. W guzach litych ciężka niedokrwistość (Hb < 8,0 g/dL) pojawia się u 10–20 proc. chorych. W pewnych typach guzów litych, szczególnie po rozpoczęciu leczenia, niezależnie od rodzaju chemioterapii rozwój anemii nasila się.

**Tab. Przyczyny niedokrwistości w chorobie nowotworowej**

#### I Zależne od nowotworu

1. Zajęcie szpiku kostnego przez proces nowotworowy
2. Włóknienie szpiku
3. Martwica szpiku
4. Aplazja szpiku
5. Niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym
6. Skrócenie czasu przeżycia erytrocytów:
  - a. autoimmunizacja
  - b. hipersplenizm
  - c. niedokrwistość hemolityczna mikroangiopatyczna
7. Niedokrwistości niedoborowe (żelazo, witamina B<sub>12</sub>, kwas foliowy)

#### II Zależne od leczenia:

1. Związane z chemioterapią:
  - a. upośledzenie wytwarzania erytropoetyny przez nerki (platyna)
  - b. uszkodzenie komórek macierzystych i ukierunkowanych do erytropoezy
2. Związane z radioterapią:
  - a. uszkodzenie komórek macierzystych i ukierunkowanych do erytropoezy
  - b. uszkodzenie podścieliska szpiku
3. Związane z leczeniem chirurgicznym: utrata krwi (wczesne); upośledzenie wchłaniania żelaza i witaminy B<sub>12</sub> po resekcji żołądka lub witaminy B<sub>12</sub> po resekcji jelita (późne)

*Both cancers and haematopoietic neoplasms may be accompanied by anemia of various intensity. Anemia may cause a wide range of symptoms and impairments in almost every organ and tissue of the human body. The severity of these symptoms depends on the degree of anemia. The degree of anemia may be scaled as mild, moderate and severe. One of the frequent causes is the anemia of chronic disorders (ACD) caused by iron reutilization defect, iron stores are adequate or increased, but serum iron and iron binding capacity is low, and serum ferritin is normal or elevated. There is a relative lack of erythropoietin and erythropoiesis impairment. Moreover, the anemia in cancer patients may be caused by the shortening of erythrocyte life expectancy (due to autoimmunization, hypersplenism or microangiopathic anemia); the lack of haematopoietic factors (iron, folic acid, vitamin B<sub>12</sub>); bone marrow cancerous infiltration; fibromatosis or bone marrow stroma necrosis; chemo- or radiotherapy may also add to the anemia growth. Anemia worsens oxygen saturation of crucial organs. It is one of the most important reasons of tumor hypoxia, which stimulates the disease development and worsens the radio- and chemotherapy response. Anemia impairs living conditions of patients. Anemia treatment depends on the mechanism which leads to its development. In ACD, the best results are achieved when recombinant erythropoietin is employed. In auto-immune-hemolytic anemia there are indications for immunosuppressive treatment, whereas hypersplenism is an indication for splenectomy.*

*Key words: anemia, erythropoietin, hypoxia, cancer, cytokines.*

Przykładem mogą tu być nowotwory układu płciowego u kobiet: chore leczone chemioterapią zawierającą platynę mają niedokrwistość równie często (67–81 proc.) w porównaniu z leczonymi chemioterapią bez platyny (47–89 proc.) [2]. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na nowotwory, zależne w dużej mierze od wprowadzenia nowych leków i schematów leczenia zmusza do podjęcia leczenia wspomagającego, szczególnie dotyczy to niedokrwistości.

## **NIEDOKRWISTOŚĆ TOWARZYSZĄCA CHOROBI NOWOTWOROWEJ**

Niedokrwistość towarzysząca chorobie nowotworowej ma zwykle podobny mechanizm, jak w innych chorobach przewlekłych (przewlekłe zakażenia, zapalenia, choroby z autoagresji). Określana jest jako niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym (*Anemia of Chronic Disorders – ACD*). Jest to niedokrwistość normocytowa, normobarwliwa, część populacji erytrocytów mogą stanowić mikrocyty.

Do rozwoju ACD prowadzi zaburzenie metabolizmu żelaza, spowodowane upośledzonym uwalnianiem tego metalu z magazynów ustrojowych, względny niedobór erytropoetyny i niewydolność erytropoezy oraz skrócony czas przeżycia erytrocytów. Istotną rolę w etiopatogenezie tych zaburzeń odgrywają cytokiny. Proponuje się nawet dla tego typu anemii także nazwę zespołu cytokinowego. Ważny udział mają tu cytokiny prozapalne: interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworu (*Tumor Necrosis Factor – TNF*) alfa i interferony (IFN) [3, 4]. IL-1 zwiększa wytwarzanie INF-gamma i TNF-alfa. Obie te cytokiny hamują uwalnianie żelaza z komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego i hepatocytów. IL-1 powoduje również uwalnianie się laktoferyny z ziarnistości granulocytów. Laktoferyna jest białkiem nośnikowym żelaza, które wiąże się z żelazem

znacznie łatwiej niż transferyna. Dostarcza żelazo przede wszystkim do magazynów ustrojowych, upośledzając jego transport do komórek szpiku kostnego. Wpływ na metabolizm żelaza wywierają także cytokiny przeciwzapalne: IL-4, IL-10 i IL-13. Zwiększają wytwarzanie ferrytyny w aktywowanych makrofagach, co przyczynia się do zatrzymania żelaza przez te komórki. Istotne dla rozwoju ACD jest również hamowanie wytwarzania erytropoetyny spowodowane działaniem IL-1, TNF-alfa i TGF-beta (*Transforming Growth Factor*). Cytokiny mogą wywierać także pośrednie lub bezpośrednie działanie antyproliferacyjne na komórki erytropoezy: TNF-alfa zwiększa wytwarzanie IFN-beta, który działa antyproliferacyjnie (hamuje wytwarzanie CFU-E). Podobny wpływ na erytropoezę wywiera IL-1, IFN-gamma, TGF-beta. Antyproliferacyjne działanie na komórki szpiku wywiera neopteryna i ferrytyna. Nieadekwatne do stopnia niedokrwistości wytwarzanie erytropoetyny i działanie antyproliferacyjne prowadzą do niewydolności erytropoezy. Najmniej jest danych klinicznych o skróconym czasie przeżycia erytrocytów.

Rozpoznanie niedokrwistości towarzyszącej chorobom przewlekłym opiera się na następujących badaniach dodatkowych:

- ▀ stężenie żelaza w surowicy (obniżone),
- ▀ ferrytyna w surowicy – wartości prawidłowe lub podwyższone;
- ▀ transferyna – wartości prawidłowe lub obniżone;
- ▀ wysycenie transferyny żelazem obniżone;
- ▀ retikulocytoza – obniżona;
- ▀ stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny – obniżone lub prawidłowe.

Niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej typu ACD może towarzyszyć utajony niedobór żelaza, który jest trudny do rozpoznania. Uważa się, że stan ten

można rozpoznać jeśli niedobarwliwe erytrocyty stanowią >10 proc., saturacja transferyny <15 proc., a stężenie ferrytyny <40–100 ug/ml.

## WPŁYW NIEDOKRWISTOŚCI NA PRZEBIEG CHOROBY NOWOTWOROWEJ, WYNIKI LECZENIA I JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH

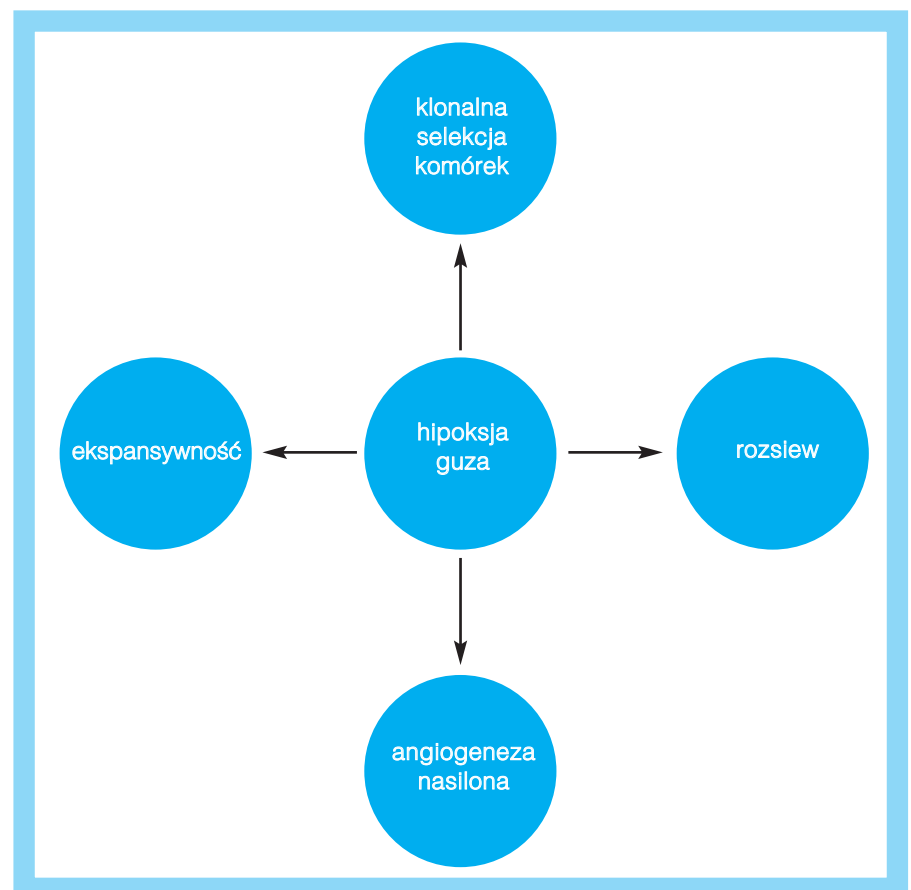
Objawy niedokrwistości wynikają z pogorszenia utlenowania narządów i układów. Pojawiają się: bóle i zawroty głowy, trudności w koncentracji, zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa, niewydolność serca, niewydolność oddechowa, białkomocz, zatrzymanie wody, objawy niestrawności, aż po upośledzenie wchłaniania w przewodzie pokarmowym, zaburzenia miesiączkowania, impotencja, uszkodzenie siatkówki, bladeść i obniżenie temperatury skóry. Nasilenie wymienionych powyżej objawów zależy od nasilenia niedokrwistości [5]. Mniejsze występują przy niedokrwistości łagodnego stopnia (Hb poniżej normy, ale nie mniej niż 10,0 g/dL), narastają w miarę obniżania się wartości Hb (niedokrwistość średniego stopnia: Hb 8,0–10,0 g/dL; ciężkiego stopnia: Hb 6,5–7,9 g/dL; zagrażająca życiu: Hb <6,5 g/dL).

Objawy niedokrwistości mogą być bardziej nasilone niż to wynikałoby z wartości Hb u osób z chorobami współistniejącymi, dotyczy to w dużej mierze osób starszych, czyli >65. roku życia. Należy podkreślić, że ponad 50 proc. nowotworów rozwija się u osób powyżej 65. roku życia. W procesie starzenia się dochodzi do postępującego upośledzenia funkcji nerek, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, być może rezerwy szpikowej, zmiany dotyczą absorpcji i dystrybucji leków. U osób starszych każda choroba lub stres mogą doprowadzić do dramatycznego załamania się istniejącej równowagi między funkcjonalną rezerwą narządów i układów a funkcją fizjologiczną [6]. Przeprowadzone badania wykazały nieznaczną różnicę w częstości wy-

stępowania niedokrwistości u hospitalizowanych między grupą osób starszych i młodszych (50 proc. vs 40 proc.) [7]. Odpowiedź na leczenie niedokrwistości erytropoetyną u chorych na raka  $\geq 70$ . roku życia w porównaniu z młodszymi (mediana wieku 57 lat) jest również podobna w obu grupach wiekowych. Badanie to przeprowadzono u chorych na raka, leczonych chemioterapią zawierającą platynę. Dane te wykazują, że niedokrwistość u osób starszych nie jest stanem fizjologicznym i powinna być odpowiednio leczona. Dotyczy to także starszych chorych na nowotwory. Poprawa wartości morfologii krwi w tej grupie wiekowej może pozwolić na uniknięcie powikłań spowodowanych gorszym utlenowaniem narządów ważnych dla życia. Wymagane jest przeprowadzenie badań prospektywnych, aby to potwierdzić.

Niedokrwistość może wywierać wpływ na nowotwór, prowadząc do hipoksji guza. Obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance nowo-

tworowej jest ważnym czynnikiem, związanym z zaprogramowaną śmiercią komórek. Jednocześnie hipoksja prowadzi do uruchomienia mechanizmów adaptacyjnych komórek nowotworowych i mikrośrodowiska guza [8, 9]. Dochodzi do zmian genomu komórek guzów litych, zmian metabolizmu na beztlenowy, wytwarzania czynników wzrostu, takich jak VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), PGF (*Platelet-derived Growth Factor*), TGF-beta, angiogeniny. Wzrasta wytwarzanie białek nasilających inwazyjność guza (*Urokinase-type Plasminogen Activator*). Zmniejsza się wytwarzanie integryn powierzchniowych, co ułatwia rozsiew komórek nowotworowych. Prowadzi to do klonalnej selekcji komórek ze wzrostem agresywności nowotworu i chaotycznej, nasilonej angiogenezy mikrośrodowiska guza. Powoduje to wzrost miejscowej ekspansji i powstawanie odległych przerzutów, czyli progresję nowotworu (ryc.).



Ryc. Biologiczne konsekwencje hipoksji guza

Obniżone utlenowanie tkanki nowotworowej wiąże się z gorszą odpowiedzią na radioterapię, chemioterapię i fototerapię. Pod wpływem radioterapii powstają wolne rodniki, które rozrywają nić DNA i powodują śmierć komórki. Niskie stężenie tlenu w komórce zapobiega tworzeniu się wolnych rodników, tak więc hipoksja chroni komórki nowotworowe przed wpływem radioterapii.

Patogeneza hipoksji guza jest złożona. Jedną z przyczyn jest niedokrwistość. Badania prowadzone w ostatnich latach oceniają wpływ leczenia niedokrwistości i/lub utrzymywanie prawidłowych wartości Hb u chorych na nowotwory. Ocena dotyczy tolerancji i wyników leczenia (czas wolny od choroby, całkowite przeżycie), a także jakości życia.

Leczenie raka szyjki macicy może wymagać zastosowania radioterapii. Badania wykazały korelację między ciśnieniem parcjalnym tlenu w komórkach nowotworowych a odpowiedzią na radioterapię [10, 11]. Stwierdzono także związek między wartościami Hb a kontrolą miejscową choroby. Grogan i wsp. [12] stwierdzili u chorych na raka szyjki macicy leczonych radioterapią tym wyższy odsetek 5-letniego przeżycia im wyższe były wartości Hb. Gdy wartości Hb nie były niższe niż 12 g/dL, 74 proc. leczonych przeżyło 5 lat; jeśli wartość Hb wynosiła 11–12 g/dL, odsetek żyjących chorych wynosił 52, najniższy (45 proc.) stwierdzono w grupie z wartościami Hb <11 g/dL. Różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Poprawę wyników leczenia radioterapią wykazano także u chorych na raka głowy i szyi i mięsaki, jeśli mieli oni prawidłowe wartości Hb [13]. Utrzymywanie prawidłowych wartości morfologii krwi u chorych na guzy łebe, leczonych chemioterapią lub radioterapią może być spontaniczne, dużo częściej wymaga przetaczania masy erythrocytarnej lub stosowania rekombinowanej erythropoetyny. Udo-

wodniono, że stosowanie rHuEpo u chorych leczonych chemioterapią zawierającą platynę lub niezawierającą tego cytostatyku, zwiększa w istotny sposób wartości Hb i zmniejsza częstość przetoczeń krwi [14, 15]. Niedokrwistość często towarzyszy nowotworom układu krwiotwórczego i jest złym czynnikiem prognostycznym w tych chorobach. Wartości Hb są ważnym parametrem w kwalifikacji zaawansowania choroby u chorych na szpiczaka mnogiego i przewlekłą białaczkę limfocytową. W przypadkach niedokrwistości dużego stopnia konieczne może być przetoczenie masy erythrocytarnej. U znaczącej części chorych zastosowanie rekombinowanej erythropoetyny przynosi dobre rezultaty [16–19].

Częstym objawem występującym u chorych na chorobę nowotworową jest zmęczenie, które pogarsza jakość życia. Chemio- lub radioterapia mogą to zjawisko nasilać. Na uczucie zmęczenia uskarża się 60–90 proc. chorych na raka leczonych chemioterapią i 75–100 proc. leczonych radioterapią [20]. Wiąże się to ze zmniejszeniem aktywności fizycznej, osłabieniem funkcji intelektualnych, często depresją. Przyczyny zmęczenia są różne, lecz głównie związane są z niedokrwistością. Poprawa wartości Hb prowadzi zwykle do poprawy jakości życia i ustąpienia lub zmniejszenia uczucia zmęczenia. Ocena jakości życia jest trudna do zobiektywizowania. Istnieje wiele metod oceny jakości życia, w ostatniej dekadzie wprowadzane są nowe. Oceniany jest stan fizyczny chorego, aktywność w życiu codziennym, stan emocjonalny, kontakt z rodziną [21]. Poprawa wartości Hb w sposób istotny poprawia jakość życia [22]. Najlepsze efekty uzyskano u chorych, u których doszło do wzrostu Hb do wartości 11,0–13,0 g/dL [23]. Stwierdzono także, że poprawa jakości życia wiąże się ze wzrostem wartości Hb, niezależnie od wyników leczenia nowotworu. Korzystny efekt uzyskano zarówno

u chorych z chorobą stabilną, jak i u tych, którzy uzyskali remisję częściową lub całkowitą.

Niedokrwistość towarzysząca chorobie nowotworowej może być wynikiem progresji choroby. Może ona także nasilać postęp choroby przez zwiększenie wydatkowania energii i przyczyniać się do narastania wyniszczenia. Sugeruje się, że niedokrwistość może wywierać podobny do stanu zapalnego, niekorzystny wpływ na metabolizm organizmu. W zaawansowanej chorobie nowotworowej stosuje się inhibitor cyklooksygenazy (*indomethacin*), który przedłuża przeżycie i zmniejsza kacheksję. Postawione zostało pytanie, czy poprawa wartości morfologii krwi obwodowej może mieć wpływ na metabolizm chorego na raka. Okazało się, że zastosowanie indomethaciny (50 mg – 2 razy dziennie) łącznie z erythropoetyną (30 000 U/tydz.) dało lepsze rezultaty w porównaniu ze stosowaniem samej indomethaciny. Stwierdzono, że normalizacja Hb powoduje poprawę metabolizmu całego organizmu, ma korzystny wpływ na wydatkowanie energii, a to z kolei przyczynia się do lepszej aktywności chorego [24].

Postęp w leczeniu chorób nowotworowych dokonujący się w ostatniej dekadzie wiąże się ze stosowaniem nowych cytostatyków, wprowadzaniem nowych schematów leczenia, łączenia chemio- i radioterapii, stosowaniem chemioterapii wysokodawkowej. Takie postępowanie często nasila niedokrwistość lub powoduje jej rozwój. Niedokrwistość może mieć natomiast wpływ na przebieg choroby nowotworowej (niekorzystny) i wyniki leczenia. W sposób zdecydowany upośledza jakość życia. Poprawa wartości Hb lub normalizacja tych wartości mogą przyczynić się do poprawy odpowiedzi na leczenie, być może przeżycie i na pewno poprawę jakości życia. Powyżej omówiono patomechanizm niedokrwistości typu ACD, która jest jedną z częstszych przyczyn rozwoju tego powikłania u chorych na nowotwór. Należy jed-

nak pamiętać, że przyczyny mogą być różne. Rozwój niedokrwistości w chorobie nowotworowej może wynikać z nacieku nowotworowego szpiku kostnego, co ma miejsce najczęściej w białaczkach i chłoniakach, przerzuty do szpiku mogą wystąpić i w guzach litych (rak drobnokomórkowy płuca, rak piersi, czerniak i inne). Niewydolność hematopoezy może wynikać ze zwłóknienia podścieliska szpiku, rzadziej jego martwicy. Niedokrwistości niedoborowe powstają z powodu niedoborów witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego, żelaza. Inną z przyczyn rozwoju anemii w chorobie nowotworowej jest skrócenie czasu przeżycia erytrocytów (niedokrwistość hemolityczna), spowodowane autoimmunizacją, hipersplenizmem lub w wyniku uszkodzenia mechanicznego krwinek czerwonych w anemii mikroangiopatycznej. Chemioterapia i radioterapia uszkadzają komórki proliferujące, rzadziej macierzyste szpiku kostnego, radioterapia uszkadza również mikrośrodowisko szpiku. Platyna zmniejsza wytwarzanie erytropoetyny przez nerki. Leczenie chirurgiczne może prowadzić do utraty krwi. Prawidłowe leczenie niedokrwistości u chorych na chorobę nowotworową zawsze musi się wiązać z ustaleniem przyczyny prowadzącej do spadku wartości hemoglobiny i hematokrytu. Erytropoetyna rekombinowana znalazła zastosowanie w leczeniu niedokrwistości typu ACD i związanej ze stosowaniem radioterapii i/lub chemioterapii zawierającej platynę i niezawierającej tego cytostatyku. Proponuje się rozpoczęcie leczenia rHuEpo, gdy wartość Hb obniży się poniżej 10 g/dL [25]. W przypadku współistnienia schorzeń, takich jak choroba wieńcowa, niewydolność serca są wskazania do rozpoczęcia leczenia erytropoetyną przy wartości Hb < 12,0 g/dL. Nie jest wymagane określenie wartości endogennej erytropoetyny przy wdrażaniu leczenia rHuEpo u chorych na nowotwory, oraz gdy wskazanie stanowi niedokrwistość rozwijająca się w wyniku chemio- lub

radioterapii. Niedokrwistość autoimmunizacyjna stanowi wskazanie do leczenia immunosupresyjnego. Lekiem z wyboru jest prednizon w dawce 1–2 mg/kg c.c./dobę.

Hipersplenizm powodujący rozwój anemii hemolitycznej jest wskazaniem do splenektomii. Niedobory czynników krwiotwórczych wymagają uzupełnienia.

Leczenie wspomagające u chorych na nowotwór może odegrać ważną rolę w leczeniu nowotworu i reakcji organizmu na chorobę i leczenie. Niepodważalną rolę odgrywa leczenie niedokrwistości. Jest to zagadnienie nadal nie w pełni doceniane zarówno przez lekarzy onkologów i hematologów, jak i zajmujących się leczeniem paliatywnym. Przedstawione powyżej dane o niedokrwistości w chorobie nowotworowej powinny spowodować przybliżenie tego zagadnienia.

#### PIŚMIENICTWO

1. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. *Biological Basis of Anemia*. SemOncol 2001, 28, suppl. 8: 1-6.
2. Littlewood TJ. *The Impact of Hemoglobin Levels on Treatment Outcomes in Patients with Cancer*. Sem Oncol 2001, 28, suppl. 8: 49-53.
3. Means RT, Kranz SB. *Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease*. Blood 1992, 70: 1639-47.
4. Weiss G. *Advances in the Diagnosis and Management of the Anemia of Chronic Disease*. Hematology 2000: 42-5.
5. Ludwig H, Strasser K. *Symptomatology of Anemia*. Sem Oncol 2001, 28, suppl. 8: 7-14.
6. Aapro MS, Cella D, Zagari M. *Age, Anemia, and Fatigue*. Sem Oncol 2002, 29, suppl. 8: 55-5.
7. Baraldi-Junkis CA, Beck AC, Rothstein G. *Hematopoiesis and cytokines*. Relevance to cancer and aging. Hematol Oncol Clin North Am 2000, 14: 45-61.
8. Vaupel P, Kelleher D K, Hoken M. *Oxygenation Status of Malignant Tumors: Pathogenesis of Hypoxia and Significance for Tumor Therapy*. Sem Oncol 2001, 28, suppl. 8: 29-35.
9. Hoken M, Vaupel P. *Biological Consequences of Tumor Hypoxia*. Sem Oncol 2001, 28, suppl. 8: 36-41.
10. Hockel M, Schlenger K, Knoop C, et al. *Oxygenation of carcinomas of the uterine cervix: Evaluation by computerised O<sub>2</sub> tension measurements*. Cancer Res 1991, 51: 6098-102.

11. Hockel M, Knoop C, Schlenger K, et al. *Intratumoral pO<sub>2</sub> predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix*. Radiother Oncol 1993, 50: 26-45.
12. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. *The importance of Hb levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix*. Cancer 1999, 86: 1528-36.
13. Dunst J. *The Use of Epoetin Alfa to Increase and Maintain Hemoglobin Levels During Radiotherapy*. Sem Oncol 2001, 28, suppl. 8: 42-8.
14. Abels R. *Erythropoietin for anemia in cancer patients*. Eur J Cancer 1993, 29A, suppl. 2: S2-S8.
15. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, et al. *Effects of Epoetin Alfa on Hematologic Parameters and Quality of Life in Cancer Patients Receiving Nonplatinum Chemotherapy*. Results of a Transplant 1999, 14, suppl. 2: 85-92.
16. 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, 12: 4446-53.
17. Ludwig H. *Epoetin in cancer-related anemia*. Nephrol Dial Transplant 1999, 14, suppl. 2: 85-92.
18. Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. *Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma*. Br J Haematol 2001, 113: 172-9.
19. Littlewood T, Mandelli F. *The Effects of Anemia in Hematologic Malignancies: more than a Symptom*. Sem Oncol 2002, 29, suppl. 8: 40-4.
20. Sobrero A, Puglisi F, Guglielmi A, et al. *Fatigue: A Main Component of Anemia Symptomatology*. Sem Oncol 2001, 28, suppl. 8: 15-8.
21. Cella D, Chang CH, Lai JS, Webster K. *Advances in Quality of Life Measurements in Oncology Patients*. Sem Oncol 2002, 29, suppl. 8: 60-8.
22. Lind M, Vernon C, Cruickshank D, et al. *The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life*. Br J Cancer 2002, 86: 1243-9.
23. Dicato M, Harper P. *The Optimal Hemoglobin Level in the Cancer Patient*. Sem Oncol 2002, 29, suppl. 8: 88-91.
24. Daneryd P. *Epoetin Alfa for Protection of Metabolic and Exercise Capacity in Cancer Patients*. Sem Oncol 2002, 29, suppl. 8: 69-74.
25. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. *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*. Blood 2002, 100: 2303-19.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med.

**Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek**

Katedra i Klinika Hematologii,  
Onkologii i Chorób Wewnętrznych  
Akademia Medyczna  
ul. Banacha 1a  
02-097 Warszawa