

Κεφάλαιο 60

Οι αυξητικοί παράγοντες της ερυθράς σειράς

Κ. Κανδύλης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναιμία είναι μία από τις συχνότερες επιπλοκές του καρκίνου και συμβαίνει σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Η ακριβής συχνότητά της και το μέγεθός της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το είδος του νεοπλασματος και της αντικαρκινικής θεραπείας και το στάδιο της νόσου. Οι κλινικές επιπτώσεις της είναι ποικίλες αλλά πολλές φορές δεν εκτιμώνται σωστά στην καθημερινή κλινική πράξη. Η αναιμία του καρκίνου θεωρείται πλέον σαν ένας σημαντικός παράγοντας συνολικής επιδείνωσης της ποιότητας ζωής (ΠΖ).

Την τελευταία δεκαετία έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια στην κατεύθυνση της διερεύνησης της παθογένεσης της αναιμίας του καρκίνου και ιδιαίτερα του ρόλου της προκαλούμενης από τη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία αναιμίας που μπορεί να επιδεινώσει μια προϋπάρχουσα χρόνια αναιμία του καρκίνου.

Η αναιμία επίσης έχει χαρακτηριστεί σαν ένας αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην κλινική πορεία του καρκίνου και αποτελεί μια σημαντική παράμετρο στην κλινική σταδιοποίηση πολλών κακοήθων νόσων και ιδιαίτερα των αιματολογικών. Επί πλέον, υπάρχουν στοιχεία ότι η ιστική υποξία συμβάλλει στην επιδείνωση της πορείας της κύριας νόσου μέσω της ενεργοποίησης της αγγειογένεσης στον καρκινικό ιστό και την ελάττωση της ευαισθησίας των

καρκινικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

Όλα αυτά τα προβλήματα έμειναν για πολλά χρόνια χωρίς επαρκή και σωστή αντιμετώπιση επειδή η παραδοσιακή θεραπεία της αναιμίας που είναι η μετάγγιση, παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς όχι μόνο λόγω των ενδογενών κινδύνων (των λοιμώξεων, των ανοσολογικών αντιδράσεων και της υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας) αλλά κυρίως λόγω της αδυναμίας των μεταγγίσεων να προσφέρουν μεγάλης διάρκειας και πλήρη διόρθωση της αναιμίας.

Η κατάσταση στον τομέα αυτό έχει ανατραπεί πλήρως με την είσοδο στο θεραπευτικό προσκήνιο της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης η οποία επειδή λειτουργεί σαν φυσιολογικός διεγέρτης της ερυθροποίησης έχει σημαντική αντιαναιμική δράση. Τα ευνοικά αποτελέσματα της χορήγησης των ερυθροποιητικών αυξητικών παραγόντων είναι σαφώς ανώτερα εκείνων που επιτυγχάνονται με τις μεταγγίσεις.

Οι ερυθροποιητικοί αυξητικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μια πλήρη και μακράς διάρκειας διόρθωση της αναιμίας πράγμα που στη συνέχεια μπορεί να προκαλέσει σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών και της δυνατότητας φυσιολογικής καθημερινής δραστηριότητας.

Τα τελευταία χρόνια τέθηκε στη διάθεση των κλινικών γιατρών μια νέα ε-

ρυθροποιητική πρωτεΐνη, η darbepoetin alpha, σχεδιασμένη έτσι ώστε να έχει ένα παρατεταμένο χρόνο ημιζωής συγκρινόμενη με την συνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη.

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν ότι η θεραπευτική χορήγηση των ερυθροποιητικών παραγόντων είναι πιθανόν ότι μπορεί να βελτιώσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα των αντικαρκινικών θεραπειών αν και πρόσφατα προέκυψαν αντιλεγόμενα στοιχεία. Στην κατεύθυνση αυτή πάντως χρειάζονται περισσότερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες.

Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Τα αίτια που προκαλούν την αναιμία του καρκίνου είναι πολλά όπως αυτή η ίδια η νόσος, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η εγχείρηση και άλλες όπως οι διατροφικές ελλείψεις (πίνακας 1). Μερικές από τις αιτίες σχετίζονται με ορισμένα είδη όγκων π.χ. σε γαστρεντερικές, ουρολογικές ή γυναικολογικές κακοήθειες υπάρχει συχνά αιμορραγία. Στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία υπάρχει πολλές φορές αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.

Σε πολλές περιπτώσεις όμως δεν υπάρχει διήθηση μυελού, απώλεια αίματος, αιμόλυση, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, διαιτολογικοί λόγοι ή άλλες διαταραχές που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την αναιμία. Αυτός ο τύπος του καρκίνου ονομάζεται αναιμία σχετιζόμενη με τον καρκίνο – Cancer Related Anemia (CRA) και είναι αποκλειστικά ένα αποτέλεσμα της παρουσίας της κακοήθους νόσου καθεαυτής. Η CRA έχει πολλές αιματολογικές και βιοχημικές ομοιότητες με τις αναιμίες που απαντώνται στις χρόνιες φλεγμονώδεις

νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι χρόνιες λοιμώδεις νόσοι όπως η φυματίωση, οι συστηματικές μυκητιάσεις και το σύνδρομο επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (AIDS)¹⁻⁴.

Πίνακας 1: Αιτιολογία της αναιμίας του καρκίνου

A. Σχετιζόμενη με την κακοήθεια

- α. Αναιμία της χρόνιας νόσου
- β. Αιμορραγία
- γ. Διαταραχές αιμοποίησης
- δ. Διήθηση μυελού από καρκίνο και ίνωση
- ε. Διατροφικές ελλείψεις (σίδηρος, φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β).

B. Σχετιζόμενη με τη θεραπεία

- α. Μυελοκαταστολή οφειλόμενη στη χημειοθεραπεία
- β. Νεφροτοξικότητα οφειλόμενη στο χημειοθεραπευτικό παράγοντα
- γ. Αιμόλυση οφειλόμενη στο χημειοθεραπευτικό παράγοντα
- δ. Μυελοκαταστολή οφειλόμενη στην ακτινοθεραπεία
- ε. Απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια ή μετά την εγχείρηση

Οι αναιμίες αυτές αποτελούν την οντότητα που αναφέρεται σαν αναιμία της χρόνιας νόσου - Anemia of Chronic Disease (ACD). Η ACD ευθύνεται για το 50% περίπου των αναιμιών σε ασθενείς χωρίς απώλεια αίματος, αιμόλυση ή αιματολογικές κακοήθειες νόσους. Ο καρκίνος είναι η αιτία της αναιμίας στο 20% περίπου των περιπτώσεων ACD⁵. Οι βιολογικοί μηχανισμοί της πρόκλησης της αναιμίας πιθανώς περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού που καταλήγει σε αυξημένη παραγωγή ορισμένων κυτοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερφερόνη γ (IFN-γ) και η νεοπτερίνη.

Αυξημένα επίπεδα νεοπτερίνης παρατηρήθηκαν τόσο σε αιματολογικές κα-

κοήθεις νόσους όσο και σε συμπαγείς όγκους. Η νεοπτερίνη σχετίζεται με το στάδιο της νόσου και είναι προγνωστικός παράγοντας επιδείνωσης της νόσου⁶⁻¹⁰. Σε ασθενείς με χρόνια νόσο ο χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων ελαττώνεται πιθανώς λόγω της δράσης του TNF¹¹.

Ο μυελός των οστών των καρκινοπαθών φαίνεται ότι αδυνατεί να παράγει επαρκή αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων για να αντισταθμίσει τη μείωση του χρόνου ζωής των ερυθρών. Αυτό οφείλεται πιθανώς στην καταστολή των προγονικών κυττάρων της ερυθράς σειράς, στην ανεπαρκή χρησιμοποίηση σιδήρου ή στην ανεπαρκή παραγωγή ερυθροποιητίνης (EPO). Πιθανώς ο TNF και οι IL-1 και IFN- γ καταστέλλουν τα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς προκαλώντας απόπτωση¹².

Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.

Η συχνότητα της αναιμίας και το μέγεθός της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και κυρίως από το είδος του όγκου, το στάδιο της νόσου και το είδος και τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας.

α. Σχέση της συχνότητας της αναιμίας με το είδος του όγκου και το στάδιο της νόσου

Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους απαιτούνται μεταγγίσεις στους διάφορους τύπους καρκίνου αντανακλά τη διακύμανση της συχνότητας της αναιμίας που είναι διαφορετική σε κάθε τύπο. Σε μια έρευνα σε 28 κέντρα της Μεγάλης Βρετανίας όπου διερευνήθηκε η ανάγκη για μεταγγίσεις σε 2.719 ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία, διαπιστώθηκε ότι στο ένα τρίτο απαιτήθηκαν

μεταγγίσεις αίματος σε κάποιο σημείο της πορείας της θεραπείας.

Οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος και ωθηκών είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ανάγκη για χορήγηση μετάγγισης σε σχέση με τους ασθενείς με καρκίνο μαστού ή όρχεων ($p < 0,001$)¹⁴ (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Ποσοστό ασθενών που απαιτούν μεταγγίσεις αίματος ανά είδος όγκου¹³.

Είδος όγκου	Αριθμός ασθενών	Χρειάσιμη μεταγγίση (%)
Όλοι	2.719	902 (33)
Πνεύμονας	772	335 (43)
Ωθήκη	856	347 (41)
Όρχεις	213	51 (24)
Μαστός	878	169 (19)

Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού, ωθήκης, όρχεων ή μεταστατικό μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα είχαν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη ανάγκη για χορήγηση μετάγγισης σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν μεταστατική νόσο ($p < 0,01$). Όσον αφορά τη σχέση του σταδίου της νόσου με την επίπτωση της αναιμίας, έχει διαπιστωθεί ότι το ποσοστό των ασθενών με προχωρημένη νόσο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία μπορεί να υπερβεί το 90%^{15,16}.

β. Σχέση συχνότητας της αναιμίας με τη θεραπεία

Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και χημειοθεραπείας έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλη. Αν και κυρίως η μυελοκαταστολή συσχετίζεται αιτιολογικά με πολλούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως η αδριαμυκίνη, η ετοποσίδη, η κυκλοφωσφamide κ. ά, στην εμφάνισή της συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων δημιουργείται και η αναιμία. Έτσι, η νεφρική τοξικότητα που προκύπτει από τη δράση της σισπλα-

τοξική δράση του φαρμάκου στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αποτελεί έναν άλλο μηχανισμό που συμμετέχει στη δημιουργία της αναιμίας που σχετίζεται με τη θεραπεία με το φάρμακο αυτό^{16,17}.

Άλλοι παράγοντες που πρέπει να αναφερθούν είναι: η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία που δημιουργείται από φάρμακα όπως η φλουνταραβίνη σε ασθενείς με χρόνια αιμολυτική αναιμία και η μικροαγγειοπαθητική αναιμία που έχει αναφερθεί σαν μια παρενέργεια της θεραπείας με μιτομυκίνη-C ή πολύ σπάνια με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Πάντως, ο βαθμός της αναιμίας εξαρτάται κυρίως από το είδος του φαρμάκου, το σχήμα και τη δόση της χημειοθεραπείας^{18,19}. Για παράδειγμα διαπιστώθηκε αναιμία βαθμού 3/4 (κατά NCI) στο 2-5% των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου που έλαβαν θεραπεία με 5-φθοριουρακίλη και λευκοβορίνη και στο 11% των ασθενών με καρκίνο μαστού που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και 5-φθοριουρακίλη¹⁸. Η επίπτωση αναιμίας βαθμού 3/4 σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC) που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, γεμισιταμπίνη και βινορελμπίνη χορηγούμενα σαν μονοθεραπεία ήταν γενικά μικρότερη του 5% ενώ η τοποτεκάνη προκάλεσε αναιμία βαθμού 3/4 στο 10-30% των ασθενών^{14,18}. Θεραπεία με σχήματα που περιέχουν cisplatin και carboplatin σε μεγάλη δόση προκαλούν σημαντικό βαθμό αναιμία στο 20-50% των ασθενών.

Σε άλλη μελέτη, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με σχήματα που περιείχαν σισπλατίνη παρου-

σίασαν κατά 1,5 φορές μεγαλύτερη ανάγκη για μεταγγίσεις σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία που δεν περιείχε cisplatin¹⁹.

Τα προγονικά κύτταρα (stem cells) του μυελού των οστών θεωρούνται ακτινοευαίσθητα και μικρές ακόμη δόσεις ακτινοθεραπείας μπορούν να καταστρέψουν τα κύτταρα αυτά που βρίσκονται στο μυελό των οστών που περιλαμβάνεται στο πεδίο της ακτινοβολίας. Ο κίνδυνος της αναιμίας που προέρχεται από την ακτινοβολία εξαρτάται κυρίως από τη συνολική δόση της ακτινοβολίας, του συνολικού όγκου του ακτινοβόλου μυελού των οστών και της κλασματοποίησης της ακτινοβολίας.

Στην ακτινοθεραπευτική πρακτική στις περισσότερες των περιπτώσεων βρίσκεται εντός των ακτινοβολουμένων πεδίων λιγότερο του 20% του μυελού των οστών. Έτσι η συχνότητα της αναιμίας που προκύπτει από την ακτινοβολία είναι μάλλον μικρή, εκτός από τις περιπτώσεις με μεγάλα πεδία ακτινοβολίας όπως η ολική λεμφαδενική ακτινοβολία σε ασθενείς με λέμφωμα και η ακτινοβολία της πυέλου σε συνδυασμό με ακτινοβολία της παραορτικής περιοχής σε γυναικολογικούς καρκίνους. Σε μια μελέτη σε περισσότερους από 280 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που έλαβαν ακτινοθεραπεία στο 19% των ασθενών με γλωττιδικό καρκίνο του λάρυγγα και στο 36% των ασθενών με υπεργλωττιδικό καρκίνο διαπιστώθηκαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από τα φυσιολογικά στο τέλος της εντατικής ακτινοθεραπείας^{20,21}.

Αντίθετα, στις περιπτώσεις συνδυασμένης χημειοακτινοθεραπείας η συχνότητα της αναιμίας είναι αρκετά μεγαλύτερη.

Σε μια μελέτη, από τους 18 ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, οι 15 παρουσίασαν τουλάχιστον ήπια αιματολογική τοξικότητα με τιμή αιμοσφαιρίνης κάτω των 12 g/dl. Η μέση πτώση της αιμοσφαιρίνης ήταν 2,6 g/dl, μεγαλύτερη δηλ. από ότι αναμένεται στην περίπτωση της χορήγησης μόνο ακτινοθεραπείας όπου η αναμενόμενη πτώση της Hb κυμαίνεται μεταξύ 1 έως 2 g/dl²².

Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΑΙΜΙΚΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ

Η αναιμία έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ΠΖ (QoL - Quality of Life) των καρκινοπαθών. Οι επιπτώσεις αυτές, όπως η μειωμένη ικανότητα για σωματική άσκηση, οι κεφαλαλγίες, η δύσπνοια, η απώλεια της libido και η ζάλη επηρεάζουν αρνητικά την αίσθηση της ευεξίας επειδή εξασθενούν την ικανότητα για εργασία, την κοινωνική δραστηριότητα και γενικότερα τη δυνατότητα για απόλαυση της ζωής.

Ένα από τα πιο έντονα συμπτώματα της αναιμίας του καρκίνου είναι η καταβολή. Η καταβολή είναι το συχνότερο σύμπτωμα στην πορεία της νόσου και της θεραπείας²³. Σε μια μεγάλη έρευνα που διερεύνησε τις αντιλήψεις των ασθενών, νοσηλευτών και ογκολόγων για την καταβολή που προκαλείται από τον καρκίνο στις ΗΠΑ, το 78% των ασθενών (από τους οποίους όλοι είχαν λάβει χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία) δήλωσαν ότι παρουσίασαν καταβολή κατά τη διάρκεια της νόσου τους και της θεραπείας, ενώ το 32% παρουσίαζε καταβολή σε καθημερινή βάση²⁴.

Σε μια άλλη έρευνα διερευνήθηκαν και αξιολογήθηκαν οι σωματικές, διανοητικές, κοινωνικές και οικονομικές ε-

πιπτώσεις της καταβολής στη ζωή των ασθενών και των νοσηλευτών τους²⁵. Όταν τους ζητήθηκε να αξιολογήσουν τα ενοχλήματα που επηρέασαν την καθημερινή τους ζωή δηλ. πόνο, ναυτία, καταβολή ή κατάθλιψη το 60% των ασθενών κατέταξε πρώτο την καταβολή και ακολούθησε η ναυτία (22%), η κατάθλιψη (10%) και ο πόνος (6%). Οι νοσηλευτές του 65% των ασθενών, έλαβαν κατά μέσο όρο άδεια 4,5 ημερών λόγω της επιβάρυνσής τους από την εξυπηρέτηση των αυξημένων αναγκών των ασθενών λόγω της καταβολής τους, αποδεικνύοντας τις μεγάλες οικονομικές επιπτώσεις του συμπτώματος αυτού.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο επηρεάζεται αρνητικά από την υποξία του όγκου. Φαίνεται ότι υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί. Ο πρώτος είναι η άμεση επίδραση της μερικής τάσης του οξυγόνου στον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από τη θεραπεία. Η παρουσία του οξυγόνου αυξάνει το σχηματισμό ελευθέρων ριζών στο ακτινοβλούμενο κύτταρο, προκαλώντας στη συνέχεια αύξηση της καταστροφής του DNA. Γενικά απαιτείται 2-3 φορές μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας για το θάνατο ενός υποξικού από ότι σε νορμοξικό κύτταρο²⁶. Στη δεύτερη περίπτωση οι μεταβολές που προκαλούνται στην έκφραση των γονιδίων από την υποξία, οδηγούν στη δημιουργία πιο επιθετικών όγκων με αυξημένη τάση για τοπική διήθηση και μεταστάσεις²⁷.

Ένας από τους βασικότερους παράγοντες που οδηγεί στην υποξία των ιστών αλλά και του όγκου είναι η μειωμένη ικανότητα του αίματος να μεταφέρει ο-

ξυγόνο πράγμα που συμβαίνει στην αναιμία.

Η συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας και της εν συνεχεία έκβασης της νόσου μελετήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο όρχεος κακής πρόγνωσης²⁸. Οι ασθενείς με αιμοσφαιρίνη >10,5 g/dl μετά το τέλος της θεραπείας είχαν τριετή επιβίωση 87%, ενώ εκείνοι με αιμοσφαιρίνη <10,5 g/dl, είχαν τριετή επιβίωση 68%. Η αναιμία είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σε μια πλειάδα αιματολογικών κακοήθων νόσων στις οποίες περιλαμβάνονται η νόσος Hodgkin's, η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, το πολλαπλό μυέλωμα και η χρόνια μυελοειδής λευχαιμία. Δεν έχει ξεκαθαριστεί μέχρι στιγμής αν τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης έχουν άμεση επίδραση στη μείωση της επιβίωσης ή απλώς η αναιμία είναι ένας δείκτης προχωρημένης νόσου σε ασθενείς που έχουν μία πιο φτωχή πρόγνωση ανεξάρτητα της οξυγόνωσης του όγκου.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο κύριος στόχος της θεραπείας της αναιμίας του καρκίνου είναι η διόρθωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης έτσι ώστε να αντιμετωπισθεί η καταβολή των ασθενών και να βελτιωθεί επομένως η ποιότητα ζωής, αλλά και για να μειωθούν οι ανάγκες για μεταγγίσεις αίματος.

Οι μεταγγίσεις αίματος

Η κλασική αντιμετώπιση της αναιμίας γινόταν και συνεχίζει ακόμη να γίνεται με τις μεταγγίσεις αίματος. Θεωρούμενη σχετικά φτηνή η μετάγγιση συνεχίζει να είναι επιλογή προτεραιότητας

στις περιπτώσεις όπου απαιτείται άμεση διόρθωση της αναιμίας και του όγκου αίματος όπως στην αιμορραγία και στην απειλητική για τη ζωή αναιμία.

Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων παραμένουν σταθερή θεραπευτική επιλογή στα περισσότερα κέντρα στην Ευρώπη (>30% των ασθενών) και συνήθως ακόμη είναι η κύρια θεραπεία για την πλειονότητα των καρκινοπαθών με αναιμία. Είναι γνωστό όμως ότι οι μεταγγίσεις παρουσιάζουν πολλά μειονεκτήματα και για το λόγο αυτό έχουν έλθει στο θεραπευτικό προσκήνιο νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στόχο έχουν τη μείωση της ανάγκης για τέτοιες μεταγγίσεις. Τα αποτελέσματα των μεταγγίσεων είναι γρήγορα αλλά παροδικά και παρά τις προόδους στην έρευνα και στον έλεγχο του αίματος, οι μεταγγίσεις εμπεριέχουν ακόμη κινδύνους²⁹ (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Κίνδυνοι επιπλοκών από μεταγγίσεις στις ΗΠΑ, 1994 -1995²⁹.

Επιπλοκή	Κίνδυνοι/μονάδα μεταγγ. αίματος
Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια	1:500.000
Αναφυλακτικό shock	1:500.000
Βακτηριακή λοίμωξη	1:2.500
Τοξικότητα από κιτρικό οξύ	Σπάνια
Θανατηφόρος αιμολυτική αντίδραση	1:600.000
Ελάσσονες αιμολυτικές αντιδράσεις	1:4.000-6.000
Αντίδραση μοσχεύματος-ξενιστή	Σπάνια
HIV Λοίμωξη	1:40.000-400.000
Αναφυλαξία (τύπου IgA)	1:100.000
Ελάσσονες αλλεργικές αντιδράσεις	1:100
Ανοσοκαταστολή	Αγνωστο
Ηπατίτιδα C	1:3.300
Ηπατίτιδα B	1:200.000
Λοίμωξη HTLV τύπου 1-2	1:200.000
Γραφειοκρατικά λάθη	1:12.000

Μέσω της μετάγγισης μπορεί να μεταδοθούν βακτηρίδια, ιοί και πρωτόζωα. Οι αντιδράσεις σε μία μετάγγιση μπορεί να περιλάβουν το σύνδρομο της οξείας

αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας, τις αλλεργικές και τις αιμολυτικές αντιδράσεις και την αντίδραση μωσχεύματος εναντίον ξενιστού³⁰. Επίσης μπορούν να εμφανισθούν διαταραχές στην ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς προκαλώντας είτε ενεργοποίηση της χημικής ανοσίας, είτε αντίθετα απενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας, προκαλώντας έτσι αυξημένες πιθανότητες για μετεγχειρητικές λοιμώξεις και πιθανώς υποτροπή του όγκου πράγμα που μπορεί να επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση της νόσου³¹.

Οι ερυθροποιητικοί αυξητικο παράγοντες

Η πρώτη απόδειξη της ύπαρξης μιας ουσίας στον ορρό που ρυθμίζει την ερυθροποίηση προέκυψε το 1906 από τους Γάλλους Carnot και De Flandre, που της έδωσαν την ονομασία «αιμοποιητίνη»³². Σαράντα χρόνια αργότερα ο Bondsdorff ανακάλυψε ότι η ουσία αυτή ήταν υπεύθυνη για την ανάπτυξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και δημιούργησαν τον όρο «ερυθροποιητίνη» (EPO), που χρησιμοποιείται έκτοτε³³. Πάντως, μόλις τη δεκαετία του 1950 οι επιστήμονες μπόρεσαν να μελετήσουν την ερυθροποιητίνη σε συνθήκες εργαστηρίου. Η δομή και η φύση της EPO διευκρινίσθηκαν το 1977³⁴ ενώ το 1983 το γονίδιο της ανθρώπινης EPO απομονώθηκε και κλωνοποιήθηκε³⁵. Η rHu EPO (recombinant Human Erythropoietin) ήταν το πρώτο προϊόν της βιοτεχνολογίας που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη και το 1987 ανακοινώθηκαν οι πρώτες κλινικές μελέτες με την rHuEPO σε ουραιμικούς ασθενείς³⁶.

Η ανθρώπινη ερυθροποιητίνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 165 αμινοξέα και είναι γλυκοζυλιω-

μένη σε μεγάλο ποσοστό (με ποσοστό υδατανθράκων περίπου 40%). Υπάρχουν 3 σημεία γλυκοζυλίωσης με δεσμούς N και ένα με δεσμό O³⁷.

Οι τύποι της rHuEPO που κυκλοφορούν είναι δύο: ο τύπος α (περιέχει 39% υδατάνθρακες και ο τύπος β (24% υδατάνθρακες). Τελευταία κυκλοφορεί μία νέα πρωτεΐνη που προκαλεί ενεργοποίηση της ερυθροποίησης, η darbepoetin-a η οποία διαφέρει από την rHuEPO σε πέντε αμινοξέα, ενώ υπάρχουν επιπλέον δύο σημεία γλυκοζυλίωσης με δεσμούς N και οκτώ επιπλέον σιαλικά οξέα³⁸.

Οι ερυθροποιητικοί παράγοντες στην κλινική πράξη

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHuEPO), ήλθε στο προσκήνιο της κλινικής πράξης πάνω από 10 χρόνια πριν, ακολουθώντας την ανακάλυψη του γονιδίου της ενδογενούς ερυθροποιητίνης (EPO) το 1983. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η rHuEPO είναι διαθέσιμη στο εμπόριο σε δύο ισομορφές την α και τη β. Οι διαφορές στη δομή μεταξύ των δύο αυτών μορφών δεν διαφοροποιεί και την κλινική τους αποτελεσματικότητα που είναι παρόμοια. Η rHuEPO έχει ως ένδειξη χορήγησης τη θεραπεία της αναιμίας που προέρχεται από την αντικαρκινική ~~θεραπεία~~.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης των ερυθροποιητικών παραγόντων

Όπως αναφέρεται και στις οδηγίες για τη χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων που ανακοινώθηκαν από την EORTC πολύ πρόσφατα³⁹, οι δύο κύριοι στόχοι της θεραπείας με ερυθροποιητικούς παράγοντες είναι η πρόληψη των μεταγγίσεων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

1. Αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης

Σαν ανταπόκριση στη χορήγηση των ερυθροποιητικών παραγόντων θεωρείται η αύξηση της τιμής της Hb ≥ 2 g/dl που αντιστοιχεί σε αύξηση του Ht κατά 6 μονάδες με ταυτόχρονη έλλειψη ανάγκης για μεταγγίσεις. Τα κριτήρια αυτά προέκυψαν από την ανάλυση των μέχρι τώρα δεδομένων των κλινικών μελετών και δεν είναι αποτέλεσμα ομοφωνίας (consensus).

Σε πολλές κλινικές μελέτες διαπιστώνεται ότι οι rHuEPO α και β χορηγούμενες σε τρισεβδομαδιαία (tiw) βάση αυξάνουν τα επίπεδα της Hb σε καρκινοπαθείς με αναιμία που προκλήθηκε από τη χημειοθεραπεία⁴⁰⁻⁴⁴. Σε μια μελέτη με 2.019 ασθενείς με συμπαγείς όγκους που έλαβαν EPO α 150 IU/kg tiw, η μέση αύξηση της Hb ήταν 1,8 g/dl σε διάστημα 4 μηνών⁴². Σε μια πιο πρόσφατη τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σε 375 αναιμικούς καρκινοπαθείς που έλαβαν χημειοθεραπεία χωρίς πλατίνη έγινε σύγκριση της χορήγησης EPO α 150 IU/kg tiw με χορήγηση placebo. Οι ασθενείς που έλαβαν EPO α συγκρινόμενοι με αυτούς που έλαβαν placebo, παρουσίασαν μια σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της Hb (2,2 έναντι 0,5 g/dl, $p < 0,001$), ενώ ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών της ομάδας της EPO α ικανοποίησε τα κριτήρια ανταπόκρισης για αύξηση της Hb πάνω από τα 2 g/dl χωρίς χορήγηση μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιριών σε σύγκριση με την ομάδα του placebo (70,5% έναντι 19,1%, $p < 0,0001$)⁴³.

Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν με τη χορήγηση EPO β σε μια άλλη τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σε σύγκριση με placebo σε 349 αναιμικούς ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες. Η

ανταπόκριση (αύξηση της Hb πάνω από 2 g/dl, χωρίς χορήγηση μεταγγίσεων) ήταν σαφώς μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν EPO β 150 IU/kg tiw σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν placebo (67% έναντι 27%, $p < 0,001$)⁴⁴. Σε άλλες μελέτες με ασθενείς με συμπαγείς όγκους η EPO β αποδείχτηκε ότι είναι εξ ίσου αποτελεσματική όσον αφορά την αύξηση της Hb^{45,46}.

Η darbepoetin- α είναι μια νέα ερυθροποιητική πρωτεΐνη που έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με την rHuEPO. Έχει στο μόριό της οκτώ επί πλέον σιαλικά οξέα σε σύγκριση με την rHuEPO πράγμα που της προσφέρει 2-3 φορές μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και επομένως επιτρέπει τη χορήγηση σε αραιότερα διαστήματα⁴⁷. Η χορήγησή της μια φορά την εβδομάδα (qw) αποδείχτηκε αποτελεσματική στην αύξηση της τιμής της Hb σε αναιμικούς καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους^{48,49}. Σε σύγκριση με placebo η χορήγηση darbepoetin- α σε δόση 2,25 μ g/kg qw αύξησε το ποσοστό ασθενών με συμπαγείς όγκους στους οποίους επιτεύχθηκε αύξηση της Hb (δηλ. αύξηση της Hb πάνω από 2 g/dl, χωρίς μετάγγιση σε ποσοστό 60% έναντι 18%, $p < 0,001$)⁴⁸. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από τη χορήγηση darbepoetin- α σε ασθενείς με λεμφουπερπλαστική νόσο⁴⁹.

2. Ελάττωση της ανάγκης για μεταγγίσεις

Η θεραπεία της αναιμίας του καρκίνου με τους αιμοποιητικούς παράγοντες επέφερε σημαντική ελάττωση της ανάγκης για μεταγγίσεις όπως διαπιστώθηκε τόσο στις διάφορες μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες σε σύγκριση με placebo, όσο και στις μη συγκριτικές μελέτες^{42-44,50-53}.

Μετά τις αρχικές τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες σε σύγκριση με placebo, των Case et al και Henry, ακολούθησαν πολλές άλλες τυχαιοποιημένες. Οι Cascinu et al⁵², μελέτησαν 100 ασθενείς με αναιμία που προήλθε από χημειοθεραπεία με cisplatin και διαπίστωσαν προοδευτικές σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στο σκέλος της rHuEPOα από την τρίτη εβδομάδα και μετά. Επιπλέον μόνο 20% των ασθενών χρειάστηκαν μεταγγίσεις στο σκέλος της EPO σε σύγκριση με το 56% των ασθενών στο σκέλος του placebo (p<0,001). Επίσης σε παρόμοια μελέτη των Oberhoff et al⁵³ σε 227 αναιμικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους υπό χημειοθεραπεία που έλαβαν rHuEPOα, διαπιστώθηκε σημαντική (p<0,05) μείωση στην ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος (28% έναντι 42%) όπως επίσης και στον μέσο όγκο των ερυθρών που μεταγγίσθηκαν (58 ml έναντι 190 ml) στο σκέλος της rHuEPO-α σε σύγκριση με το σκέλος των ασθενών που δεν έλαβε θεραπεία με rHuEPO-α.

Πάντως η κατηγορηματική απάντηση στο ερώτημα κατά πόσο η θεραπεία με rHuEPO μειώνει την ανάγκη για μετάγγιση αίματος σε αναιμικούς λόγω χημειοθεραπείας ασθενείς δόθηκε από μία μετανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών από τους Quirt et al⁵⁴. Τα αποτελέσματα έδειξαν πολύ σημαντική στατιστικά (p<0,00001) μείωση κατά 36% των αναγκών σε μετάγγιση στους ασθενείς που έλαβαν rHuEPO σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν.

Για να απαντηθεί το ερώτημα εάν η χορήγηση rHuEPO μειώνει τις ανάγκες για μεταγγίσεις και στους αναιμικούς καρκινοπαθείς που δεν λαμβάνουν χημειοθεραπεία οι Quirt et al⁵⁵ σε μια ανοι-

κτή προοπτική μελέτη, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της rHuEPOα σε 401 αναιμικούς καρκινοπαθείς εκ των οποίων 183 δεν έλαβαν χημειοθεραπεία. Διαπιστώθηκε ότι και στη μη χημειοθεραπευθείσα ομάδα, η θεραπεία με rHuEPO μείωσε σημαντικά τις απαιτήσεις για μετάγγιση ερυθρών όπως και στην ομάδα των χημειοθεραπευθέντων ασθενών (p<0,001).

Σε μια πρόσφατη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη σε σύγκριση με placebo μελέτη, με χορήγηση darbepoetin-α ανά εβδομάδα για 12 εβδομάδες σε αναιμικούς ασθενείς με Ca πνεύμονα υπό χημειοθεραπεία, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν darbepoetin-α χρειάστηκαν σημαντικά λιγότερες μεταγγίσεις (27% έναντι 52%, p<0,001) όπως και λιγότερες μονάδες αίματος (0,67 έναντι 1,92, p<0,001)⁴⁸.

3. Βελτίωση της ποιότητας ζωής των αναιμικών καρκινοπαθών

Την τελευταία δεκαετία σε πολλές κλινικές μελέτες άρχισε να δίνεται μεγαλύτερη σημασία στη διερεύνηση όχι μόνο της επιβίωσης και άλλων κλινικών παραμέτρων αλλά και της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών⁵⁶. Για τη μέτρηση και την αξιολόγηση της ΠΖ στους καρκινοπαθείς υπάρχουν διαθέσιμες πολλές μέθοδοι όπως οι κλίμακες VAS (Visual Analogue Scales), CLAS, (Cancer Linear Analogue Scale), FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General), FACT-F (Fatigue), FACT-An (Anemia), QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30, SF-36 κ.α.

Η μεγάλη σημασία που δίνεται τα τελευταία χρόνια στη μέτρηση της ΠΖ στους καρκινοπαθείς είναι ιδιαίτερα εμφανής σε πρόσφατες μελέτες που αξιολογούν την rHuEPO-α σαν θεραπεία σε

ασθενείς με ανεπαρκή παραγωγή ενδογενούς ερυθροποιητίνης (EPO).

Είναι γνωστή η δράση της rHuEPO-α σε μη ογκολογικούς αναιμικούς ασθενείς στους οποίους πέρα από την αναιμία βελτιώνει και την ΠΖ^{57,58}. Δεδομένου όμως ότι στους καρκινοπαθείς υπάρχουν τελείως διαφορετικά κλινικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα, πολλά από τα ευνοϊκά αποτελέσματα της δράσης της rHuEPO-α που έχουν σχέση με τη βελτίωση της ΠΖ σε μη καρκινοπαθείς, δε μπορεί να θεωρηθεί ότι συμβαίνουν και στους καρκινοπαθείς. Για παράδειγμα είναι γνωστό ότι οι αναιμικοί με καρκίνο παραπονιούνται για εύκολη κόπωση αλλά και για άλλα συμπτώματα όπως ζάλη, δύσπνοια, μειωμένη κινητικότητα, κεφαλαλγίες, θωρακικό άλγος και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία.

Ο Abels⁵⁹ σε μία από τις πρώτες μελέτες στη θεραπεία της αναιμίας του καρκίνου με έλεγχο της ΠΖ μελέτησε συνολικά 413 ασθενείς και των δύο φύλων με διάφορους τύπους καρκίνου που τυχαιοποιήθηκαν όσον αφορά τη θεραπεία σε δύο ομάδες: θεραπεία με rHuEPO και placebo. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα VAS που αξιολόγησε την ΠΖ όσον αφορά τρεις παραμέτρους της δηλ. την ενεργητικότητα, την δυνατότητα εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων και τη συνολική ΠΖ. Ο Abels συμπεραίνει ότι οι καρκινοπαθείς που ανταποκρίνονται όσον αφορά το επίπεδο της Hb στη θεραπεία με rHuEPO-α παρουσιάζουν μια συνολική βελτίωση της ΠΖ και ιδιαίτερα αύξηση της δραστηριότητας και μεγαλύτερη ικανότητα για εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Σε δύο τυχαιοποιημένες διπλές-τυφλές μελέτες σε αναιμικούς καρκινοπα-

θείς όπου υπήρχε σύγκριση με placebo διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση στην ΠΖ των ασθενών που έλαβαν rHuEPO-α και rHuEPO-β αντίστοιχα^{43,44}. Στην πρώτη μελέτη η ΠΖ αξιολογήθηκε με τις κλίμακες FACT-An, CLAS και SF-36 σε 375 καρκινοπαθείς. Διαπιστώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις σε όλες τις παραμέτρους της ΠΖ: την συνολική (P από 0,0007 μέχρι 0,0048), την καταβολή, την ενεργητικότητα και την ικανότητα για διεκπεραίωση των καθημερινών δραστηριοτήτων για την ομάδα ασθενών που έλαβαν rHuEPO-α σε σχέση με αυτή που έλαβε placebo. Στην άλλη μελέτη που συμμετείχαν 349 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες παρατηρήθηκαν παρόμοιες βελτιώσεις στην ΠΖ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με rHuEPO-β σε σχέση με την ομάδα του placebo.

Επίσης σε τρεις μελέτες όπου χορηγήθηκε rHuEPO-α σε αναιμικούς καρκινοπαθείς που έλαβαν ή όχι χημειοθεραπεία^{42,51,55} διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην ΠΖ με τη χρήση της κλίμακας FACT-An και της κλίμακας LASA. Οι βελτιώσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς των μελετών αυτών ανεξάρτητα από τον τύπο του καρκίνου και του αν έλαβαν ή όχι χημειοθεραπεία. Οι Cella et al⁶⁰ διερεύνησαν πρόσφατα τα αποτελέσματα πέντε τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε darbepoetin-α, όσον αφορά την επίδρασή της στην καταβολή και τη συνολική ΠΖ. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα δεδομένα από τις μελέτες αυτές συνηγορούν υπέρ του ότι υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της Hb και της μείωσης της καταβολής. Στους ασθενείς που επιτεύχθηκε αύξηση της Hb τουλάχιστον

χιστον κατά 2g/dl διαπιστώθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις όσον αφορά την καταβολή σε σύγκριση με εκείνους που δεν παρουσίασαν αύξηση της Hb.

Η συστηματική ανάλυση των μέχρι τώρα μελετών για την επίδραση της θεραπείας της αναιμίας του καρκίνου με τη χρήση αιμοποιητικών παραγόντων οδηγεί στο συμπέρασμα ότι χρειάζονται μελέτες με καλύτερο σχεδιασμό για την εξαγωγή σαφών και αδιάσειστων συμπερασμάτων.

Σε μια ανάλυση των Bottomley et al⁶¹ οι συγγραφείς θεωρούν ότι μια ιδανική μελέτη πρέπει να είναι τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή, να περιλαμβάνει σύγκριση με placebo και ικανή να διαπιστώνει βελτίωση της ΠΖ τουλάχιστον κατά 10% στην κλίμακα FACT-An σε ασθενείς με την ίδια νόσο και στάδιο, που λαμβάνουν την ίδια χημειοθεραπεία. Επίσης θα πρέπει κάθε μελέτη να περιλαμβάνει αρκετές εκατοντάδες ασθενείς σε κάθε ομάδα.

4. Επίδραση στην πορεία και έκβαση της νόσου

Με βάση τις μέχρι τώρα μελέτες θεωρείται δεδομένο ότι η υποξία του όγκου ασκεί μια σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας και επομένως επιδρά αρνητικά στην εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση⁶²⁻⁶⁴. Τα παραπάνω επιβεβαίωσαν δύο μεταanalύσεις. Στην πρώτη⁶⁵ έγινε μια συστηματική, ποσοτική ανάλυση 60 μελετών που εξέτασαν τη συσχέτιση της επιβίωσης των καρκινοπαθών και των επιπέδων της Hb. Διαπιστώθηκε αυξημένος κατά 65% σχετικός κίνδυνος θανάτου μεταξύ των αναιμικών ασθενών. Στη δεύτερη παρόμοια μελέτη⁶⁶ διαπιστώθηκε ότι η αναιμία είναι ένας προ-

γνωστικός παράγοντας στη θεραπεία του καρκίνου και ότι η αυξημένη συγκέντρωση της Hb επιδρά ευνοικά στην ανταπόκριση στην αντικαρκινική θεραπεία και στην εξέλιξη της νόσου.

Επομένως, και με δεδομένο όπως εκτέθηκε παραπάνω, ότι η χορήγηση των ερυθροποιητικών παραγόντων προκαλεί αύξηση της τιμής της Hb και βελτίωση της ΠΖ των καρκινοπαθών, θεωρήθηκε πιθανό ότι η χορήγηση αιμοποιητικών παραγόντων επιδρά ευνοικά στην ανταπόκριση στη θεραπεία και επομένως στην επιβίωση.

Στην κατεύθυνση αυτή έγιναν διάφορες μελέτες. Έτσι, σε μια πρόσφατη μελέτη των Blohmer et al⁶⁷ διαπιστώθηκε ευνοική δράση της rHuEPO στην έκβαση της νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με καρκίνο τραχήλου μήτρας. Η προοπτική τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Hb και της αποτελεσματικότητας της διαδοχικής χημειο-ακτινοθεραπείας σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω καρκίνου τραχήλου μήτρας. Στο ένα σκέλος (50% των ασθενών), χορηγήθηκε σε συμπληρωματική βάση rHuEPO και σίδηρος per.os (με στόχο τιμή Hb 13g/dl) ενώ το υπόλοιπο 50% ελάμβανε μεταγγίσεις σύμφωνα με τις ανάγκες. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν το διάστημα επιβίωσης χωρίς υποτροπή. Σε διάστημα παρακολούθησης 2 χρόνων διαπιστώθηκαν 15 υποτροπές (12%) στους ασθενείς του σκέλους της rHuEPO, ενώ στο σκέλος των μεταγγίσεων 25 υποτροπές (20%).

Το ποσοστό επιβίωσης στην ομάδα της rHuEPO και στην ομάδα της μετάγγισης ήταν αντίστοιχα 91% και 86% μετά 1 χρόνο και 81% και 70% μετά 2 χρόνια (p=0,058). Το συμπέρασμα της μελέτης

ήταν ότι η rHuEPO φαίνεται ότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα της διαδοχικής χημειο-ακτινοθεραπείας στον πληθυσμό των ασθενών με καρκίνο τραχήλου μήτρας υψηλού κινδύνου.

Παρόμοια αποτελέσματα που δείχνουν μια ευνοϊκή δράση της rHuEPO στην αύξηση της επιβίωσης στους αναιμικούς καρκινοπαθείς παρουσιάστηκαν από μια πρόσφατη μετανάλυση 27 τυχαιοποιημένων μελετών⁶⁸. Στις μελέτες, συγκρίθηκε η χορήγηση rHuEPO και μεταγγίσεων έναντι μόνο μεταγγίσεων. Διαπιστώθηκε μία τάση για αύξηση της επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν rHuEPO.

Μια παρόμοια τάση για ευνοϊκή επίδραση στην πορεία της νόσου διαπιστώθηκε τελευταία σε μελέτες που χρησιμοποίησαν το νεότερο αιμοποιητικό παράγοντα, την darbepoetin-α σε αναιμικούς ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα που λαμβάνουν χημειοθεραπεία^{48,69}.

Σε πρόσφατη όμως μελέτη⁷⁰, διαπιστώθηκε αρνητική επίδραση της χορήγησης της rHuEPO-α στην επιβίωση αναιμικών ασθενών με καρκίνο μαστού γιατί παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν rHuEPO-α. Μάλιστα η μελέτη διακόπηκε πρόωρα γι' αυτό το λόγο. Η rHuEPO χορηγήθηκε συμπληρωματικά μαζί με τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό καρκίνο μαστού με σκοπό να διατηρηθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ 12 και 14 g/dl. Σε μια άλλη μελέτη όπου χορηγήθηκε rHuEPO-β σε αναιμικούς ασθενείς με καρκίνο κεφαλής τραχήλου υπό χημειοθεραπεία τα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα. Αν και η rHuEPO-β χορηγήθηκε σε πολύ μεγάλες δόσεις (διπλάσια από την επίσημα συνιστώμενη)

με αποτέλεσμα μεγάλη ανταπόκριση όσο αφορά την αύξηση της Hb, εν τούτοις δεν παρατηρήθηκε αύξηση του διαστήματος επιβίωσης μέχρι την επιδείνωση της τοπικοπεριοχικής νόσου κατ' αντίθεση με την ομάδα του placebo που είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα⁷¹.

Συμπερασματικά μπορεί να λεχθεί ότι προς το παρόν υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να καθορισθεί αν πράγματι η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων έχει ευνοϊκή ή όχι επίδραση στην ανάπτυξη του όγκου ή την επιβίωση των καρκινοπαθών. Επομένως, χρειάζονται σωστά σχεδιασμένες μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες που θα αποσκοπούν στη διερεύνηση της επίδρασης στην επιβίωση της θεραπείας με ερυθροποιητικούς παράγοντες.

5. Η επίδραση της σιδηροπενίας και άλλων παραγόντων στην ανταπόκριση

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (30-50%) δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στην rHuEPO. Οι αιτίες δεν έχουν διευκρινισθεί. Μερικοί από τους ασθενείς που δεν απαντούν στη θεραπεία παρουσιάζουν λειτουργική σιδηροπενία κατά την οποία η απαίτηση σε σίδηρο από την αυξημένη αιμοποίηση υπερβαίνει την αυξημένη κινητοποίηση από τις αποθήκες σιδήρου. Στις περιπτώσεις αυτές μαζί με την rHuEPO απαιτείται και χορήγηση σιδήρου και μάλιστα ενδοφλεβίως⁷².

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη σε αναιμικούς καρκινοπαθείς των οποίων η αναιμία οφειλόταν στον καρκίνο ή στη χημειοθεραπεία, διαπιστώθηκε πολύ μικρότερη αποτελεσματικότητα στην από του στόματος χορήγηση σιδήρου σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση. Η rHuEPO χορηγήθηκε σε δόση 40.000 IU υποδορί-

ως qw⁷³. Η μέση αύξηση της αιμοσφαιρίνης κυμαινόταν από 1,3 (χωρίς σίδηρο), 1,8 (με σίδηρο p.o.), μέχρι 2,7 g/dl (με σίδηρο i.v.). Οι ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως σίδηρο παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής (p<0,003), ενώ δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες μεταβολές στους ασθενείς που δεν έλαβαν καθόλου ή έλαβαν από του στόματος σίδηρο.

Άλλοι παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των ερυθροποιητικών παραγόντων περιλαμβάνουν την κακή διατροφή, την πτώση των επιπέδων του φυλικού οξέος και της βιταμίνης B¹², τη συνεχιζόμενη απώλεια αίματος, τη φλεγμονή και τη λοίμωξη. Συχνά αυτοί οι παράγοντες μπορούν να διορθωθούν και επομένως πρέπει να ελέγχονται και να διορθώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας με rHuEPO.

β) Δόσεις, τρόπος και διάρκεια χορήγησης των αυξητικών παραγόντων

Οι συνιστώμενες δόσεις της rHuEPO είναι 150 IU/Kg υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (tiw)^{74,75}. Οι μικρότερες δόσεις παρουσιάζουν μικρότερο βαθμό ανταπόκρισης ή απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα θεραπείας για την επίτευξη ανταπόκρισης όπως προκύπτει από μελέτες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή λέμφωμα μη Hodgkin's^{76,77}. Για πρακτικούς λόγους, οι δόσεις της rHuEPO μπορούν να στρογγυλοποιηθούν. Για ασθενείς με βάρος μεταξύ 60 και 75 kg είναι επαρκής η δόση των 10.000 IU tiw ενώ μεταξύ 75 και 90 kg 12.500 IU t.i.w και άνω των 90 kg 15.000 U tiw. Η υποδόρια χορήγηση είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με την ενδοφλέβια λόγω της παρατεταμένης διατήρησης των επιπέδων της EPO στο

αίμα, πράγμα που φαίνεται από το γεγονός ότι χρειάζονται υποδόριες δόσεις κατά 20-50% χαμηλότερες από αυτές που χορηγούνται στην ενδοφλέβια χορήγηση για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος.

Η τρισεβδομαδιαία χορήγηση χρησιμοποιείται ακόμη και ιδιαίτερα στην Ευρώπη. Σχετικά προσφάτως, έχουν έλθει στο προσκήνιο νέα θεραπευτικά σχήματα που συνιστούν χορήγηση της rHuEPO μία φορά την εβδομάδα. Έτσι, χορηγείται η rHuEPO σε δόση 40.000 IU εβδομαδιαίως με βάση μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε αναιμικούς καρκινοπαθείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία⁵⁰. Επίσης, η rHuEPO-β χορηγείται σε δόση 30.000 IU εβδομαδιαίως με βάση μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε αναιμικούς με λεμφουπερπλαστικές κακοήθειες⁷⁸.

Η darbepoetin-α χορηγείται στη δόση των 2,25 μg/kg εβδομαδιαίως, ενώ προσφάτως έχουν προκύψει σχήματα χορήγησης κάθε δύο, τρεις ή τέσσερις εβδομάδες, που επιτρέπουν το συγχρονισμό της χορήγησης της darbepoetin με τη χορήγηση διαφορετικής διαρκείας χημειοθεραπευτικών κύκλων^{79,80}. Η αποτελεσματικότητα της darbepoetin-α επεκτείνεται και σε αναιμικούς καρκινοπαθείς που δεν λαμβάνουν χημειοθεραπεία⁸¹. Μάλιστα στην ομάδα αυτή των ασθενών οι ανταποκρίσεις στην αύξηση της Hb φαίνεται ότι είναι ταχύτερες.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία η χορήγηση των ερυθροποιητικών παραγόντων πρέπει να συνεχίζεται μέχρι το τέλος των χημειοθεραπευτικών κύκλων. Εάν δεν παρατηρηθεί ανταπόκριση (δηλαδή αύξηση της Hb<0,5 g/dl) εντός 6 εβδομάδων από τη χορήγηση του αυξητικού παράγοντα δεν θεωρείται ότι είναι πιθανό ότι οι ασθενείς

νείς θα έχουν όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας με ερυθροποιητίνη. Η χορήγηση των ερυθροποιητικών παραγόντων συνεχίζεται μέχρι το επίπεδο της Hb φθάσει τα κατώτερα φυσιολογικά όρια (δηλαδή Hb=12-13g/dl), πράγμα που εξασφαλίζει την επιτυχία των δύο κύριων θεραπευτικών σκοπών της χορήγησης των ερυθροποιητικών παραγόντων δηλ. της βελτίωσης της ποιότητας ζωής και την αποφυγή μεταγγίσεων. Η χορήγηση συνεχίζεται με τη μικρότερη αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου πρέπει να δίδεται όταν υπάρχουν σημεία λειτουργικής έλλειψης σιδήρου (που καθορίζεται σαν κορεσμός Hb<15% ή αριθμός υπόχρωμων ερυθρών αιμοσφαιρίων>10%) αλλά θα πρέπει να διακόπτεται όταν το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθρών επανέρχεται στο φυσιολογικό⁸².

γ) Παρενέργειες της θεραπείας με ερυθροποιητικούς παράγοντες.

Η rHuEPO χορηγούμενη στην αναιμία του καρκίνου είναι καλώς ανεκτή και μόνο ελάχιστοι ασθενείς διακόπτουν τη θεραπεία λόγω κάποιας παρενέργειας. Αναφέρεται πολύ σπανίως υπέρταση και κεφαλαλγία και μόνο στην τρισεβδομαδιαία χορήγηση της rHuEPO στη δόση των 150 IU. Τελευταία με βάση μερικές μελέτες διαπιστώθηκε ένας ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης (δηλαδή 1,5-2 φορές σε σύγκριση με placebo) και για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται rHuEPO όταν τα επίπεδα της Hb είναι άνω των 13 g/dl⁸³⁻⁸⁵. Σε αναιμικούς καρκινοπαθείς υπό χημειοθεραπεία, που έλαβαν darbepoetin-α η συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων ήταν 6% ενώ σε ασθενείς που έλαβαν placebo, 4%. Η ανάπτυξη αντι-EPO αντι-

σωμάτων σε συνδυασμό με απλασία της ερυθράς σειράς (PRCA) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αναιμία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας που έλαβαν θεραπεία με rHuEPO-α δεν παρατηρήθηκαν μέχρι τώρα σε αναιμικούς καρκινοπαθείς που έλαβαν θεραπεία με rHuEPO ή darbepoetin-α⁸⁶.

δ) Οι οδηγίες της EORTC για τη χρήση των ερυθροποιητικών παραγόντων στους αναιμικούς καρκινοπαθείς

Η ομάδα εργασίας της EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) εξέδωσε τον Ιούλιο του 2004 οδηγίες για τη χρήση των αιμοποιητικών παραγόντων που εκτίθενται στη συνέχεια ελαφρά διασκευασμένες³⁹.

Η αναιμία απαντάται συχνά στους καρκινοπαθείς και πρέπει να διερευνάται και να αξιολογείται με προσοχή. Συνυπάρχουσες άλλες αιτίες αναιμίας όπως σιδηροπενία, αιμορραγία, διατροφικά προβλήματα ή αιμόλυση πρέπει να διορθώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας με ερυθροποιητικούς παράγοντες. Οι παρακάτω οδηγίες αφορούν ενήλικες καρκινοπαθείς με συμπαγείς όγκους ή αιματολογικές κακοήθειες.

1. Σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και /ή ακτινοθεραπεία η θεραπεία με ερυθροποιητικούς παράγοντες πρέπει να αρχίζει με επίπεδα Hb 90-110 g/l με συνεκτίμηση των συμπτωμάτων που προέρχονται από την αναιμία.
2. Σε αναιμικούς καρκινοπαθείς που δεν υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, η θεραπεία με ερυθροποιητικούς παράγοντες πρέπει να αρχίζει με επίπεδα Hb90—110 g/l με συνεκτίμηση των συμπτωμάτων που προέρχονται από την αναιμία.
3. Οι ερυθροποιητικοί παράγοντες

μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασυμπτωματικούς, αναιμικούς ασθενείς με επίπεδα Hb 90-110 g/l για την πρόληψη περαιτέρω πτώσης της Hb με συνεκτίμηση των ιδιαίτερων παραγόντων (π.χ. τύπος και ένταση της χημειοθεραπείας, αρχική τιμή Hb).

4. Σε αναιμικούς ασθενείς που ήδη λαμβάνουν μεταγγίσεις, μπορεί να προστεθεί και η θεραπεία με ερυθροποιητικούς παράγοντες.

5. Δεν πρέπει να γίνεται χρήση των ερυθροποιητικών παραγόντων σε προφυλακτική βάση για την πρόληψη της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία και έχουν φυσιολογικές τιμές Hb στην αρχή της θεραπείας.

6. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν τα ίδια οφέλη με τους νεώτερους ασθενείς από την θεραπεία με τους ερυθροποιητικούς παράγοντες.

7. Ο στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η τιμή της Hb 120-130g/l.

8. Οι δύο μείζονες σκοποί της θεραπείας με τους ερυθροποιητικούς παράγοντες είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η πρόληψη των μεταγγίσεων

9. Δεν πρέπει να χορηγούνται οι ερυθροποιητικοί παράγοντες με σκοπό την αύξηση της επιβίωσης ή της ανταπόκρισης στην αντικαρκινική θεραπεία διότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να στηρίζουν αυτή την επιλογή.

10. Πάντως η απόφαση για αύξηση της χορηγούμενης δόσης πρέπει να εξατομικεύεται. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται όσο τα επίπεδα της Hb παραμένουν $\leq 120 - 130$ g/l και υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων της αναιμίας. Στους ασθενείς που επιτεύχθηκε ο στόχος των 120-130 g/l πρέπει να χορηγείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση συντή-

ρησης στη συνέχεια.

11. Παρά τη συχνή χρήση της epoetin- α εβδομαδιαίως στη δόση των 40.000 IU υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα που να στηρίζουν αυτό το δοσολογικό σχήμα. Η εβδομαδιαία χορήγηση της epoetin- β (30.000 IU) έχει αποδειχθεί δραστική σε ασθενείς με μη μυελογενείς αιματολογικές κακοήθειες. Το εβδομαδιαίο σχήμα με darbepoetin-a (2,25 μ g/kg) μπορεί να χορηγείται λόγω των επαρκών δεδομένων που το στηρίζουν. Προς το παρόν η χρήση της darbepoetin- α κάθε δύο, τρεις ή τέσσερις εβδομάδες δεν έχει επαρκή υποστήριξη από τα μέχρι τώρα δεδομένα.

12. Η χρήση υψηλότερων αρχικών δόσεων ερυθροποιητικών παραγόντων δεν μπορεί προς το παρόν να υποστηριχθεί σαν καθιερωμένη τακτική με τις EPO- α και EPO- β αλλά για τη darbepoetin- α υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία προς αυτή την κατεύθυνση, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

13. Δεν υπάρχουν προβλεπτικοί παράγοντες της ανταπόκρισης των ερυθροποιητικών παραγόντων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική. Μόνο τα χαμηλά επίπεδα EPO του ορού (σε ορισμένες αιματολογικές κακοήθειες) είναι ο μόνος προβλεπτικός παράγοντας με κάποια αξία.

14. Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογο μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων δεν υπάρχουν μέχρι τώρα επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση των αιμοποιητικών παραγόντων.

15. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

16. Ο φόβος δημιουργίας αντί-EPO α -

ντισωμάτων σε συνδυασμό με απλασία της ερυθράς σειράς (PRCA) δεν πρέπει να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα χορήγησης ερυθροποιητικών παραγόντων σε αναιμικούς καρκινοπαθείς.

17. Τα υπάρχοντα δεδομένα της χρήσης των ερυθροποιητικών παραγόντων δείχνουν ένα ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε κάθε περίπτωση όμως ο κίνδυνος αυτός πρέπει να συσχετίζεται με την τιμή της Hb που επιθυμούμε να επιτύχουμε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966; 3:351-52.
2. Lee GR: The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983;20:61-80
3. Zucker S: Anemia in cancer. *Cancer Invest* 1985;3:249-60
4. Kreuzer KA, Rockstroh JK et al: Inadequate erythropoietin response to anemia in HIV patients: relationship to serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their soluble receptors. *Br. J. Hematol* 1977; 96:235-9
5. Cash JM, Sears DA: The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J. Med* 1989;87:638-44
6. Murr C, Fuith LC, Widner B et al: Increased neopterin concentrations in patients with cancer: indicator of oxidative stress? *Anticancer Res* 1999;19:1721-8
7. Reibegger G, Krainer M, et al: Predictive value of interleukin-6 and neopterin in patients with multiple myeloma. *Cancer Res* 1991;51:6250-3
8. Caenazzo A, Pietrogrande, et al: Serum neopterin levels in haematological malignancies: *Hematologica* 1993;78:225-9
9. Denz H, Fuchs D, et al: Correlation between neopterin, interferon-gamma and hemoglobin in patients with hematological disorders. *Eur J.Hematol* 1990;44:186-9
10. Weiss G. Kronberger P, et al: Neopterin and prognosis in patients with adenocarcinoma of the colon. *Cancer Res* 1993; 53:260-5
11. Moldawer LL, Marano MA, et al: Cachectin/tumor necrosis factor-a alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB. J.* 1989;3: 1637-43
12. Nowrousian MR: Pathophysiology of anaemia in cancer. In: Bokemyer C, Ludwig H, eds. *ESO Scient.Updates.Vol 6. Anaemia in Cancer.* Elsevier Science BV, 2001. P 25-42.
13. Barrett-Lee PJ, et al: Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2000;82:93-7
14. Croopman JE, Itri LM: Chemotherapy-induced anaemia in adults: Incidence and treatment, *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-1634.
15. Knight K, Wades, Balducci L: Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am. J. Med* 2004; 116 (Suppl 7A):11S-28S.
16. Smith DH Goldwasser E, Vokes EE: Serum immunoerythropoietin levels in patients with cancer receiving cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1991; 68:1101-5.
17. Okamoto H, Saijo N, Shinkai T et al: Chemotherapy-induced anemia in patients with primary lung cancer. *Ann Oncol* 1992;3:819-24
18. Bokemeyer C: Causes of anaemia in cancer patients with emphasis on treatment factors. In: Bokemeyer C, Ludwig H. editors. *ESO Scientific Updates, Volume 6, Anemia in cancer.* Elsevier Science PV, 2001 P. 43-54.
19. Abels R, Gordon D, Nelson R, et al: Transfusion practice in advanced cancer patients. *Blood* 1991; 78 (Suppl.1): 474a (Abstract).
20. Van Acht MJ, Hermans J, et al: The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992; 23:229-35
21. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL et al: Pre-treatment hemoglobin level influences lo-

- cal control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995;13:2077-83.
22. Dunst J, Molls A: Incidence and impact of anemia in radiation oncology. In: Nowrousian MR, ed. *Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology*. Wien, New York: Springer 2002; 101-16
 23. Portenoy RK, Thaler HT, et al: Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual. Life Res* 1994;3: 183-9.
 24. Vogelzang NJ, Breitbart W, et al: Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *Semin Hematol* 1997; 34 (suppl.2): 4-12.
 25. Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al: Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000;5:353-60.
 26. Gray LH, Conger AD, et al: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br. J. Radiol* 1953; 26:638-48.
 27. Höckel M, Vaupel P: Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic and molecular aspects. *J. Natl Cancer Inst* 2001;93:266-76.
 28. Bokemeyer C, Oechsle K, et al: Treatment-induced anaemia and its potential clinical impact in patients receiving sequential high dose chemotherapy for metastatic testicular cancer *Br.J.Cancer* 2002;87:1066-71.
 29. Koeller JM: Clinical guidelines for the treatment of cancer-related anemia. *Pharmacotherapy* 1998;18:156-69.
 30. Geenbaum BH: Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspectives, incidence and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 1991; 9:1889-902.
 31. Klein H.G.: Immunologic aspects of blood transfusion. *Semin Oncol* 1994; 21 (2 Suppl. 3): 16-20
 32. Carnot C, De Flandre C. Sur l' activite hemopoietique du serum an cours de la regeneration du sang. *CR Acad Sci Paris* 1906; 143:432-5
 33. Bondsdorff E, Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand* 1948;16:150-70
 34. Miyake T, Kung CKH, Coldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J. Biol clem* 1977; 252:5558-64
 35. Lin F-K, Suggs S, et al: Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1985;85:7580-4
 36. Eschbach JW, Egrei JC et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N. Engl. J. Med.* 1987;316:73-8
 37. Romanowski RR, Sytkowski AJ: The molecular structure of human erythropoietin. *Hematol/Oncol clinics N. Amer* 1994;8:885-94
 38. Smith R: Applications of darbepoietin-alpha, a novel erythropoiesis-stimulating protein, in oncology. *Curr Opin Hematol* 2002;9:228-33
 39. C. Bokemeyer, MS. Aapro et al: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J. Cancer* 2004; 40:2201-2216.
 40. Abels RI, Larholt KM et al: Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for the treatment of the anemia of cancer. In: Murphy MJ, ed. *Blood cell growth factors: their present and future use in haematology and oncology*. (Proceedings of the Beijing Symposium). Dayton OH: AlphaMed Press:1991
 41. Cazzola M, Messinger D, et al: Recombinant Human Erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86:4446-53
 42. Glaspy J, Bukowski et al: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit study Group. *J. Clin. Oncol* 1997; 15:1218-34
 43. Littlewood TJ, Bajetta E, et al: Effects of

- epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo control trial. *J. clin. Oncol.* 2001; 19:2865-74
44. Osterborg A, Brandberg Y, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J. clin. Oncol* 2002;20:2486-94.
 45. Bogdanos J, Karamanolakis D, et al: Epoetin beta corrects anemia in patients with hormone-refractory prostate cancer and bone metastases. *Anticancer Res* 2004; 24: 1957-1962.
 46. Olson AM, Svensson JH, et al: Erythropoietin treatment in metastatic breast cancer-effects on Hb, quality of life and need for transfusion. *Acta Oncol* 2002;41:517-524
 47. Egrie JC, Dwyer E, et al: Darbepoetin alpha has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp. Hematol* 2003; 31:290-9
 48. Vansteenkiste J, Pirker R, et al: Double-blind, placebo control-led, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst* 2002;94:1211-20.
 49. Hedenus M, Adriansson M, et al:Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *B.J. Haematol* 2003;122:394-403
 50. Cabrilove JI, Cleeland CS, et al:Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J.Clin. Oncol* 2001;19:2875-2882
 51. Demetri GD, Kris M, et al:Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response of tumor type:results from a prospective community oncology study. *J. Clin Oncol.* 1998;16:3412-25
 52. Cascinu S, Fedeli A, et al:Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia:A randomized, double-blind trial with placebo. *J. Clin Oncol.* 1994;12:1058-62
 53. Oberhoff C, Neri B et al: Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: A randomized controlled study. *Ann Oncol.*1998;9:255-60
 54. Quirt I, Micucci S, et al: Erythropoietin in the management of patients with nonhematologic cancer receiving chemotherapy.Systematic Treatment Program Committee.*Cancer Prev. Control* 1997;1:241-8
 55. Quirt I, Robeson C, et al: Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19:4126-34.
 56. Osoba D, Rodrigues G, et al: Interpreting the significance of changes in health related quality of life scores, *J. Clin. Oncol* 1998;16:139-44
 57. Deniston OL, Luscombe F.A et al: Effect of long-term epoetin beta therapy on the quality of life of hemodialysis patients. *ASAIO trans* 1990;36:M157-60
 58. Macdougall IC: Quality of life and anemia:the nephrology experience. *Semin. Oncol.* 1998; 25(supp 17):39-42.
 59. Abels R. Erythropoietin for anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer* 1993; 29A (suppl 2):S2-S8.
 60. Cella D, Kallich, et al:The longitudinal relationship of haemoglobin, fatigue and quality of life in cancer patients. Results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2004;15(6):979-86.
 61. Bottomley A, Thomas R, et al:Human recombinant erythropoietin and quality of life: a wonder drug or something to wonder about? *Lancet Oncol.* 2002; 3:145-53
 62. Littlewood TJ:The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin. Oncol* 2001;28(2,Suppl

- 8):49-53
63. Vaupel P, Thews O, et al: Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther Oncol* 2002;178:727-31
 64. Dunst J, Kuhnt T, et al: Anemia in cervical cancers impact on survival, patterns of relapse and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56:778-87
 65. Caro JJ, Salas M et al: Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21
 66. Van Belle SJ-P, Cocquyt V: Impact of hemoglobin levels on the outcome of cancers treatment with chemotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2003;47:1-11.
 67. Bohmer JU, Wurschmidt F, et al: 6th interim analysis of a prospective, randomized, open and controlled AGO-and NOGGO-intergroup study: sequential adjuvant chemo-radiotherapy with VS without epoetin alfa for pts with high-risk cervical cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol* 2003; 22:447(abstract 1798)
 68. Bohlius JF, Langensiepen S, et al: Does erythropoietin improve overall survival in the treatment of patients with malignant diseases? Results of a comprehensive meta-analysis. *Blood* 2003;102:203a (abstr 709).
 69. Pirker R, Vansteenkiste J, et al: A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) in patients undergoing platinum treatment for lung cancer. *Eur. J. Cancer* 2001;37 (Suppl 6): S264
 70. Leyland-Jones B on behalf of the BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet. Oncology* 2003;4:459-60
 71. Henke M, Laszig R, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60
 72. Glaspy J, Cavill I: Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patients to erythropoietin. *Oncology*. 1993;13:461-73.
 73. Auerbach M, Barker L, et al: Intravenous iron (IV Fe) optimizes the response to erythropoietin (EPO) in patients with anemia of cancer and cancer chemotherapy: results of a multicenter, open labeled, randomized trial. *Blood* 2001;98:799a (abstract).
 74. Nowrousian MR: Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in the prevention and treatment of chemotherapy-induced anemia. *Med. Oncol.* 1998;15:141-4.
 75. Case-DC, Bukowski RM, et al: Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85:801-6
 76. Cazzola M, Ponchio L, et al: Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 1992; 79:29-37
 77. Osterborg A, Boogaerts MA, et al: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta). Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996;87: 2675-82
 78. Cazzola M, Beguin Y, et al: Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br. J. Hematol* 2003; 122:386-93.
 79. Glaspy J, Henry D, et al: A randomized trial evaluating the pharmacologic and hematologic effects of the timing of darbepoetin alfa and chemotherapy administration. *American Society of Hematology* 2003; abstract 709
 80. Kotasec D, Steger G et al: Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours re-

- ceiving chemotherapy: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur. J. Cancer* 2003;39:2026-34
81. Smith R-EJ, Tchekmedyian NS, et al: A dose-and schedule-finding study of darbepoietin alpha for the treatment of chronic anaemia of cancer. *Br. J. Cancer* 2003; 88:1851-8
 82. Beguin Y: Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin. Oncol.* 1998;25(Suppl.7):27-34
 83. Henke M, Laszig R, Rube C et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362: 1255-60.
 84. Leyland-Jones B: Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003;4:459-60
 85. Wun T, Law L et al: Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation and erythropoietin. *Cancer* 2003;98:1514-20.
 86. Kato T, Miyazaki H: Therapeutically-induced autoantibodies in patients treated with recombinant hematopoietic growth factors: a brief summary. *Curr. Pharm Des* 2003;9:1129-