

Maria Podolak-Dawidziak¹, Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek²¹Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu²Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Kliniczne znaczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej

Clinical significance of cancer related anaemia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
Katedra i klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantologii Szpiku
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel.: (071) 784 25 76

STRESZCZENIE

Niedokrwistość towarzysząca chorobie nowotworowej wywiera niekorzystny wpływ na funkcję ważnych tkanek i narządów. Niedokrwistość i niedotlenienie istotnie pogarszają stan fizyczny chorych. Zmniejszenie wydolności fizycznej znacząco pogarsza jakość życia chorych, ponieważ wpływa na ich stan psychiczny, osłabia funkcje poznawcze, prowadzi do izolacji i obniża ich pozycję socjalną i ekonomiczną. Niedokrwistość, powodując hipoksję guza prowadzi do progresji nowotworu poprzez zwiększenia jego miejscowej ekspansji i skłonności do tworzenia przerzutów. Hipoksja tkanki nowotworowej bezpośrednio lub pośrednio przyczynia się do oporności na napromienianie, niektóre cytostatyki i terapię fotodynamiczną. Lepsze utlenowanie może istotnie poprawić odpowiedź nowotworu na leczenie. Dane kliniczne przemawiają za koniecznością dokładnej kontroli stężenia hemoglobiny (Hb) u chorych na raka i korekty niedokrwistości w celu zwiększenia wrażliwości na chemo- i radioterapię oraz poprawy jakości życia.

Słowa kluczowe: objawy niedokrwistości, hipoksja guza, oporność nowotworu na leczenie, korekta niedokrwistości

ABSTRACT

Cancer related anaemia does have an unfavourable impact on the functional capacity of the relevant tissue and organs. Anaemia and hypoxia worsen patient's physical condition. The diminished capacity for physical activity has a detrimental impact on quality of life as it influenced a mental status, weaken cognitive function and lead to isolation and decline their socioeconomic status.

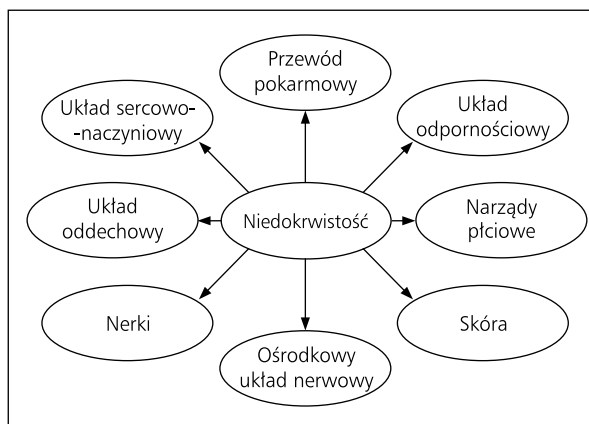
Anaemia causing tumour hypoxia leads to tumour progression through the increase of local tumour expansion and spreading of metastases. Tumour hypoxia directly or indirectly confer resistance to irradiation, some chemotherapeutic drugs, and photodynamic therapy. Better oxygenation can result in significant improvement of tumour response to treatment. Clinical evidence supports the need to closely monitor Hb level in cancer patients and anaemia should be corrected in order to improve chemo- and radiosensitivity and the quality of life.

Key words: symptoms of anaemia, tumour hypoxia, cancer resistance to therapy, anaemia correction

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 1, nr 4, 211–216
Copyright © 2005 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

W ostatniej dekadzie istotnie poprawiła się skuteczność leczenia chorych z guzami litymi i nowotworami układu krwiotwórczego. Znacząco zwiększył się odsetek uzyskiwanych remisji, a także wydłużył się czas przeżycia chorych. Wiąże się to z bardziej intensywnymi reżimami chemioterapii, jednak prowadzi do zwiększenia liczby objawów niepożądanych, w tym niedokrwistości.

Niedokrwistość pojawia się u wielu chorych na raka na różnych etapach rozwoju choroby oraz w związku ze stosowanym leczeniem. Według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyróżnia się postać łagodną (stężenie hemoglobiny [Hb] obniżone, ale > 10 g/dl) lub średniego stopnia (Hb 8–10 g/dl), ale może występować również niedokrwistość



Rycina 1. Oddziaływanie niedokrwistości na różne narządy i układy człowieka

Figure 1. Anaemia effect on function of different human organs and systems

ciężka (Hb 6,5–7,9 g/dl) lub zagrażająca życiu (Hb < 6,5 g/dl). Już łagodna niedokrwistość wywiera niekorzystny wpływ na funkcję całego organizmu: pogarsza jakość życia, zmniejsza odpowiedź na leczenie i prowadzi do hipoksji guza [1–4].

Kliniczne objawy niedokrwistości wiążą się ze zmniejszeniem masy krwinek czerwonych, czyli nośnika tlenu, co w konsekwencji powoduje pogorszenie utlenowania tkanek i narządów [5]. Słabsze utlenowanie tkanek i organów prowadzi do zaburzenia ich funkcji (ryc. 1). Utlenowanie tkanek zależy od następujących czynników: stężenia Hb we krwi obwodowej, stopnia saturacji Hb tlenem, krzywej dysocjacji Hb–tlen i ciśnienia tlenu w tkankach. Obniżenie stężenia Hb wyzwala w ustroju mechanizmy kompensacyjne i adaptacyjne. Pierwszym mechanizmem adaptacyjnym mającym na celu zwiększenie uwalniania tlenu w tkankach jest przesunięcie krzywej dysocjacji Hb–tlen w prawo, co prowadzi do obniżenia powinowactwa Hb do tlenu [6, 7]. Ponadto zwiększa się liczba oddechów, co poprawia utlenowanie erytrocytów, a krew kierowana jest przede wszystkim do ważnych dla życia narządów, takich jak: serce, ośrodkowy układ nerwowy, nerki i mięśnie. Wyczerpanie mechanizmów adaptacyjnych powoduje upośledzenie utlenowania tkanek i narządów. Okazuje się, że zmiany narządowe powstają już u osób z łagodną niedokrwistością, to znaczy przy stężeniu Hb wynoszącym 10–12 g/dl, a nie dopiero wówczas, gdy niedokrwistość jest nasiloną (Hb < 8,0 g/dl).

Układ sercowo-naczyniowy

Do wczesnych mechanizmów wyrównawczych powstających w wyniku niedokrwistości należą zwiększenie rzutu serca i rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych. Hipoksja tkanek powoduje zwiększenie wytwarzania mle-

czanów, kumulację związków wazoaktywnych (adenozyny, bradykininy) i zmniejszenie aktywności inhibitorów czynników relaksacyjnych wytwarzanych przez śródbłonek naczyń [8, 9]. Spadek ciśnienia tętniczego spowodowany rozszerzeniem naczyń obwodowych pobudza wytwarzanie noradrenaliny, reniny, aldosteronu i przedślonkowego czynnika natriuretycznego, co powoduje zatrzymanie sodu, wody i prowadzi do pojawienia się obrzęków [9]. Rozszerzenie naczyń obwodowych powoduje napływ krwi do tych naczyń i jest przyczyną, łącznie ze zmniejszeniem lepkości krwi w przebiegu niedokrwistości, obniżenia oporu obwodowego oraz ważnym czynnikiem wzrostu rzutu serca. Przewlekła niedokrwistość przyczynia się do nasilonej pracy serca, przerostu ekscentrycznego lewej komory serca i jego niewydolności. Badania nad niedokrwistością towarzyszącą niewydolności nerek wykazały, że każde obniżenie stężenia Hb o 1 g/dl prowadzi do poszerzenia lewej komory serca i rozwoju *de novo* lub nasilenia niewydolności serca [10]. Obniżenie stężenia Hb poniżej 11,0 g/dl u chorych z niewydolnością nerek zwiększa ryzyko hospitalizacji i zgonu o 18–40% [11]. Pogorszenie funkcji lewej komory serca u tych chorych nie zależy od mocznicy, ponieważ skuteczne leczenie niedokrwistości epoetyną zwiększa tolerancję wysiłku i zwiększa frakcję wyrzutową lewej komory. Prawdopodobnie również w chorobie nowotworowej podobny jest wpływ niedokrwistości na serce.

Natomiast niewydolność serca powoduje produkcję cytokin prozapalnych, zmniejsza wytwarzanie endogennej erytropoetyny i prowadzi do rozwoju lub nasilenia niedokrwistości. W związku z tym bardzo ważne jest utrzymanie prawidłowego stężenia Hb u osób z chorobą nowotworową.

Ośrodkowy układ nerwowy

Komórki ośrodkowego układu nerwowego są szczególnie wrażliwe na hipoksję. Przewlekła niedokrwistość pogarsza przepływ mózgowy i obniża metabolizm tlenu neuronów. Klinicznymi objawami tego stanu są bóle i zawroty głowy, trudności w koncentracji, zaburzenia snu, uczucie zmęczenia, zaburzenia świadomości, a w przypadku ciężkiej niedokrwistości także śpiączka.

Zaburzenia metabolizmu

Niedokrwistość u chorych przewlekle dializowanych obniża anabolizm w wyniku nasilenia procesów proteolitycznych oraz upośledzenia utylizacji białek dostarczonych z pożywieniem [12]. Dochodzi do rozwoju oporności na insulinę i hiperlipidemii. Zmiany te stwierdzono zarówno u osób z niewydolnością nerek, jak również u dzieci chorych na talasemię. Przypuszczano, że za te zmiany metaboliczne odpowiedzialna jest mocznica, a u chorych

na talasemię toksyczne działanie nadmiaru żelaza nagromadzone w wyniku licznych przetoczeń krwi. Okazało się, że korekta niedokrwistości za pomocą rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rhEPO, *recombinant human erythropoietin*) spowodowała ustąpienie tych zmian metabolicznych. Podobnie wyrównanie niedokrwistości umożliwia normalizację podwyższonego stężenia leptyny, obecnego w niewydolności nerek i prawdopodobnie odpowiedzialnego za brak łaknienia. Poprawę apetytu obserwowano także u chorych na nowotwór leczonych rhEPO [13], co prowadziło do przyrostu masy ciała. Innym zaburzeniem metabolizmu u chorych z niedokrwistością jest zła regulacja stężenia K^+ , uzależniona od upośledzenia aktywności ATP-azy Na^+K^+ .

Przewód pokarmowy

Zmniejszenie przepływu krwi w przewodzie pokarmowym spowodowane jest skierowaniem krwi do innych ważnych dla życia narządów. Jest to przyczyną anoreksji, mdłości, upośledzenia wchłaniania i prowadzi do wyniszczenia.

Układ płciowy

Niedokrwistość prowadzi do dysfunkcji narządów płciowych zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. U mężczyzn obniża się stężenie wolnego testosteronu, wzrasta stężenie hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i folitropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) oraz obniża się stosunek LH do FSH. Zaburzenia hormonalne powodują obniżenie płodności lub bezpłodność i zaburzenia libido. U kobiet występuje brak przedowulacyjnego szczytu LH i estradiolu w surowicy. Dochodzi do zaburzeń miesiączkowania aż do braku miesiączki włącznie. U osób obydwu płci wzrasta stężenie prolaktyny w surowicy [14].

Układ odpornościowy

Zaburzenia czynności układu odpornościowego zależą od obniżonej produkcji endogennej erytropoetyny (EPO, *epoietin*) i przetaczania allogenicznej krwi. Mniejsze stężenie endogennej EPO koreluje z obniżeniem wytwarzania IL-2 przez limfocyty T przy wzroście stosunku komórek T pomocniczych (*helper*) do komórek T supresorowych i obniżeniu wytwarzania przeciwciał przez limfocyty B [15]. Częste transfuzje koncentratu krwinek czerwonych mogą prowadzić do nadmiaru żelaza, ponieważ podanie 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych dostarcza 200–250 mg żelaza. Zwiększenie stężenia żelaza w surowicy powyżej $150 \mu\text{g}/\text{dl}$ i podwyższenie saturacji transferyny powyżej 60% prowadzi do przekazania żelaza z komórek układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego do innych tkanek [16]. W stanach chorobowych, do których należą zespoły mielodysplastyczne, wielu chorych wymaga częstych przetoczeń krwi w długim czasie. Obecnie wzrasta liczba zespołów mielodysplastycznych wtórnych do chemioterapii konwencjonalnej i megachemioterapii. Problem chorych uzależnionych od przetoczeń krwi będzie narastał. W przypadku zapotrzebowania na poziomie 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych na miesiąc, chory dostaje 24 j. koncentratu krwinek czerwonych w ciągu roku. W ciągu 4 lat taki chory otrzyma 20–25 g żelaza, co wiąże się z jego nadmiarem w ustroju. Należy przypomnieć, że organizm może utracić jedynie 1 mg żelaza/d., zatem nie może pozbyć się nadmiaru żelaza [17]. Przy nadmiernej ilości żelaza w organizmie i stężeniu ferrytyny powyżej $500\text{--}1000 \mu\text{g}/\text{l}$ wzrasta częstość infekcji, co jest następstwem obniżenia zdolności fagocytowej granulocytów, zmniejszenia ich funkcji zabójczej, jak również szoku tlenowego.

Różne objawy kliniczne towarzyszące niedokrwistości zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Objawy niedokrwistości

Table 1. Symptoms of anaemia

Lokalizacja	Objawy
Układ sercowo-naczyniowy	Tachykardia, uczucie przyspieszonego bicia serca, duszność, przyspieszenie tętna, wyrzutowy szmer skurczowy, powiększenie serca, ekscentryczny przerost lewej komory serca, ryzyko rozwoju niewydolności serca zagrażającej życiu
Układ naczyniowy	Obniżenie temperatury skóry, bledność skóry, śluzówek i spojówek, uszkodzenie siatkówki
Układ oddechowy	Zwiększenie liczby oddechów, duszność
Ośrodkowy układ nerwowy	Zmęczenie, zawroty głowy, obniżenie nastroju, zaburzenia koncentracji, zaburzenia świadomości
Przewód pokarmowy	Mdłości, anoreksja
Układ płciowy	U kobiet i mężczyzn: brak libido, zaburzenia płodności; u kobiet: zaburzenia miesiączkowania
Układ odpornościowy	Zaburzenia funkcji komórek T i B, zaburzenia czynności granulocytów

Tabela 2. Czynniki wpływające na występowanie objawów niedokrwistości

Table 2. Factors inducing appearance symptoms of anaemia

Czynniki zależne od	Dane
Chorego	Wiek (mediana > 60 rż.); współistnienie innych chorób (szczególnie chorób serca, płuc oraz cukrzycy)
Nowotworu	Inwazja guza; obliteracja narządu (np. rak płuca); ucisk z zewnątrz (np. płyn w jamie opłucnej); niewydolność narządu (np. szpiczak nerki); zwiększenie objętości surowicy (np. w szpiczaku mnogim i makroglobulinemii Waldenströma); hemoliza (np. w chłoniakach złośliwych, w przewlekłej białaczce limfocytowej)
Leczenia	Kardiotoksyczność (np. antracykliny); toksyczność dla płuc (np. bleomycyna, BCNU); nefrotoksyczność (np. pochodne platyny); zakażenia (np. gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc); krwawienie (np. zabiegi chirurgiczne, koagulopatia)

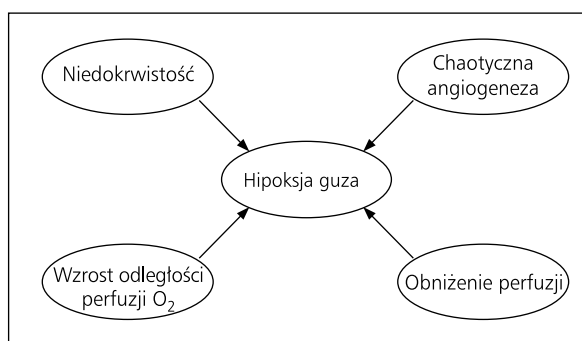
Objawy niedokrwistości nasilają się w starszym wieku, zależą od współistnienia innych chorób oraz od czynników związanych z nowotworem i jego leczeniem (tab. 2).

Jakość życia

Niedokrwistość pogarsza jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową. Stałe uczucie zmęczenia, pogorszenie wydolności fizycznej i sprawności intelektualnej może prowadzić do rezygnacji z pracy zawodowej, pogorszenia warunków finansowych, osłabienia więzi z rodziną i przyjaciółmi, a także depresji. Poprawa morfologii krwi po zastosowaniu czynników stymulujących erytropoezę zdecydowanie wpływa na podniesienie jakości życia chorych na nowotwory [18, 19].

Oddziaływanie niedokrwistości na chorobę nowotworową

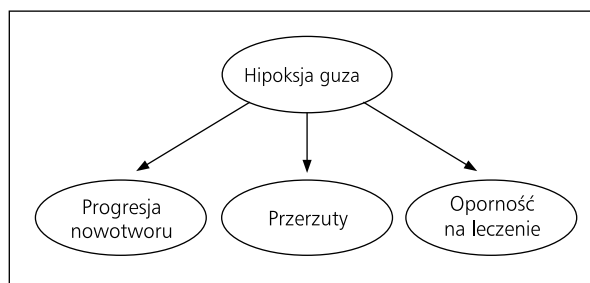
Niedokrwistość powoduje hipoksję komórek nowotworowych, co potwierdzono w badaniach na zwierzętach. Wzrost stężenia Hb po przetoczeniu krwinek czerwonych lub po zastosowaniu epoetyny poprawia utlenowanie komórek guza. W badaniach u osób chorych na raka z łagodną niedokrwistością potwierdzono obecność hipoksji komórek nowotworowych, która w przeciwieństwie do tkanek zdrowych nie może być skompensowana zwiększoną perfuzją [19]. Hipoksja guza ma bardziej złożoną etiologię (ryc. 2). Do jej powstania oprócz niedokrwistości prowadzi chaotyczna angiogeneza, brak mięśni gładkich naczyń, co powoduje obniżenie wysycenia Hb tlenem w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką prawidłową. Ponadto zwiększenie odległości między komórkami a naczyniami krwionośnymi (odżywczymi) powyżej 70 μm powoduje zmniejszenie dostawy tlenu poniżej zapotrzebowania. Dochodzi do zaburzeń równowagi między zapotrzebowaniem a zużyciem tlenu.



Rycina 2. Czynniki uczestniczące w niedotlenieniu guza
Figure 2. Factors contributing to tumour hypoxia

Ciężka lub przedłużająca się hipoksja prowadzi do śmierci komórki. W komórkach nowotworowych wyzwalają się mechanizmy adaptacyjne, między innymi metabolizm komórek zmienia się na beztlenowy.

W odpowiedzi na hipoksję [18] dochodzi do ekspresji HIF-1 (*hypoxia-inducible receptor-1*), który mediuje odpowiedź na hipoksję i wpływa na zmiany proteomu komórkowego. Receptor HIF-1 reguluje różne procesy biologiczne, takie jak proliferacja komórek, angiogeneza, metabolizm, apoptoza i migracja. Dochodzi także do zmiany genomu komórki, selekcji komórek mogących przeżyć w warunkach hipoksji. Wytwarzane są czynniki wzrostu, takie jak: proliferacyjny dla śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*), angiogeniny, transformujący komórki β (TGF- β , *transforming growth factor β*). Dochodzi do produkcji białek zwiększających inwazyjność guza, między innymi aktywatora plazminogenu typu urokinazy (u-PA, *urokinase-type plasminogen activator*), maleje wytwarzanie integryn powierzchniowych. W konsekwencji wyżej opisanych zmian dochodzi do miejscowej ekspansji, powstawania przerzutów i następuje progresja nowotworu (ryc. 3).



Rycina 3. Związki między niedotlenieniem guza a rozwojem nowotworu

Figure 3. Associations between tumour hypoxia and malignant progression

Wpływ niedokrwistości i hipoksji na odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe

Niedokrwistość i hipoksja prowadzą do rozwoju oporności na radioterapię, niektóre rodzaje chemioterapii i terapię fotodynamiczną. Hipoksja powoduje oporność na leczenie na drodze bezpośredniej lub pośredniej [20]. Oporność na drodze bezpośredniej rozwija się przy braku tlenu w komórkach nowotworowych, co zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników, powstających pod wpływem niektórych cytostatyków (m.in. bleomycyna, dokсорubicyna), promieniowania jonizującego i terapii fotodynamicznej. Wolne rodniki uszkadzają DNA i powodują śmierć komórki, podczas gdy ich brak chroni komórkę. Efekt pośredni prowadzący do oporności komórki nowotworowej pod wpływem hipoksji wynika z modulacji ekspresji genów (stymulacji lub hamowania) oraz efektu potranskrypcyjnych lub potranslacyjnych zmian proteomu. Może dochodzić do kumulacji komórek nowotworowych w fazie G₀ i oporności na specyficzne dla cyklu komórkowego leki (np. alkaloidy *vinca*, metotreksat). Przedstawione liczne, często poważne zmiany czynności tkanek i narządów uzasadniają celowość korekty niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej (*cancer related anaemia*). Wykazuje ona wiele cech niedokrwistości chorób przewlekłych (*anaemia of chronic diseases*), jest to najczęściej niedokrwistość normocyto-wa i normochromiczna.

Wyniki badania *European Cancer Anaemia Survey* (ECAS) przeprowadzone u 14 520 chorych na raka wykazały, że 72% chorych na nowotwory hematologiczne i 66% z guzami litymi ma niedokrwistość. Lecz mimo niedokrwistości aż 5877 chorych pozostawało bez leczenia, cząsteczki pobudzające erytropoezę otrzymywało 1217 osób, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz koncentratu krwinek czerwonych + żelazo — 1067 osób, a tylko preparaty żelaza otrzymywało 426 osób [21].

Przed podjęciem leczenia niedokrwistości u chorych na raka warto pamiętać, że ściśle zależy ona od samego nowotworu, który sprawia, że zawodzą mechanizmy wyrównawcze, ponieważ w wyniku oddziaływania cytokin (m.in. IL-1, TNF α , IFN γ) wydzielanie erytropoetyny przez nerki jest niewspółmiernie niskie w porównaniu ze stopniem niedokrwistości i są trudności w spożytkowaniu posiadanych zapasów żelaza. Na rycinie 4 przedstawiono schemat postępowania w niedokrwistości w przebiegu raka (modyfikacja wg [22]).

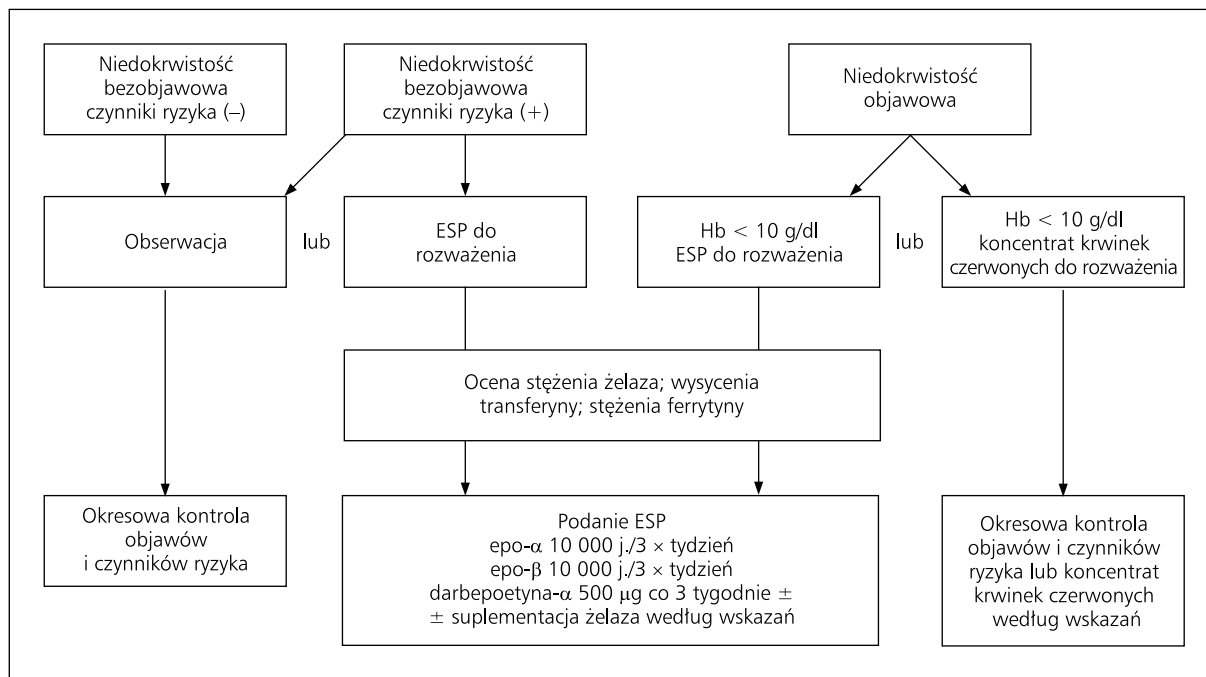
U chorych z ciężką niedokrwistością przetwarzanie koncentratu krwinek czerwonych doraźnie szybko wyrównuje niedobór krwinek czerwonych i tlenu, ale nie zapewnia utrzymania odpowiedniego stężenia Hb przez dłuższy czas.

W korygowaniu niedokrwistości skuteczne są cząsteczki pobudzające erytropoezę (ESP, *erythropoiesis-stimulating protein*). Zgodnie z rekomendacją Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) z 2004 roku [23] leczenie warto rozpocząć, gdy stężenie Hb jest mniejsze lub równe 10,5 g/dl, a docelowe wynosi 12–13 g/dl, co przyczynia się do istotnej poprawy jakości życia, zmniejszenia zapotrzebowania na koncentrat krwinek czerwonych o około 20%. Lepszą odpowiedź na ESP uzyskuje się u osób poniżej 60. roku życia i wówczas, gdy leczenie rozpoczyna się, kiedy stężenie Hb wynosi około 9 g/dl.

Stosowanie cząsteczek pobudzających erytropoezę jest skuteczne u części chorych na nowotwory (zwłaszcza przy współistnieniu niewydolności nerek lub stosowaniu cytostatyków o działaniu nefrotoksycznym, np. pochodnych platyny). Zalecane jest następujące dawkowanie czynników stymulujących erytropoezę: rekombinowana ludzka erytropoetyna 150 j./kg c.c. podskórną 3 \times w tygodniu, erytropoetyna α oraz β 30 000–40 000 j. podskórną 1 \times w tygodniu, darbepoetyna α o działaniu przedłużonym dzięki dodaniu 8 reszt kwasu sialowego: 6,75 μ g/kg c.c. podskórną co 3 tygodnie. W praktyce klinicznej istotne znaczenie ma stosowanie darbepoetyny α podawanej synchronicznie raz na 3 tygodnie wraz z chemioterapią [24]. Leczenie prowadzi się 2–4 miesiące.

Uzupełnianie czynnościowego niedoboru żelaza u chorych na raka powinno być odpowiednio dobrane. Podawanie żelaza ma uzasadnienie przed zastosowaniem cząsteczek pobudzających erytropoezę lub wraz z nimi tak, aby żelazo było dostępne do tworzenia Hb przy zwiększonej produkcji krwinek czerwonych [25].

Podsumowując, niedokrwistość towarzysząca nowotworom, nasilając niedotlenienie wielu tkanek i narządów w istotny sposób pogarsza kondycję chorych, osłabia odpowiedź na leczenie, dlatego tak ważna jest jej szybka i właściwa korekta.



ESP (erythropoietin stimulating protein) — cząsteczka pobudzająca erytropoezę

Rycina 4. Propozycja algorytmu leczenia niedokrwistości w przebiegu nowotworu

Figure 4. A suggested algorithm for treatment of anaemia caused by cancer

Piśmiennictwo

- Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin. Oncol.* 2001; 28: 7–14.
- Aapro M.S., Cella D., Zagari M. Age, anemia and fatigue. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 8): 55–59.
- Hoeckel M., Vaupel P. Consequences of tumor hypoxia. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 8): 36–41.
- Podolak-Dawidziak M., Dwilewicz-Trojaczek J. Niedokrwistość w chorobie nowotworowej. *MediPress Onkologia* 2004; 2: 4–11.
- Schneider M. Anaemia and cancer. *Cancer Futures* 2003; 2: 141–148.
- Kennedy A.C., Valtis D.J. The oxygen dissociation curve in anemia of various types. *J. Clin. Invest.* 1954; 33: 1372–1381.
- Birgegard G., Aapro M., Bokemeyer C. i wsp. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005; 68 (supl. 1): 3–11.
- Varat M.A., Adolph R.J., Fowler N.O. Cardiovascular effect of anemia. *Am. Heart J.* 1972; 83: 415–426.
- Anand I.S., Chandrashekhar Y., Ferrari R., Poole-Winson P.A., Harris P.C. Pathogenesis of oedema in chronic severe anemia: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic variables, and plasma hormones. *Br. Heart J.* 1993; 70: 357–362.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. i wsp. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 53–61.
- Collins A.J., Ma J.Z., Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin. Nephrol.* 2000; 20: 345–349.
- Baraney P., Pettersson E., Ahlberg M., Hultman E., Bergstrom J. Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin. Nephrol.* 1991; 35: 270–279.
- Daneryd P. Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 8): 69–74.
- Palmer B.F. Sexual dysfunction in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1381–1388.
- Bryl E., Myśliwska J., Dębska-Slizien A. i wsp. Recombinant human erythropoietin stimulates production of interleukin 2 by whole blood cell cultures of hemodialysis patients. *Artif. Organs.* 1999; 23: 809–816.
- Bottomley S.S. Secondary iron overload disorders. *Semin. Hematol.* 1998; 35: 77–78.
- Gattermann N. Clinical consequences of iron overload in myelodysplastic syndromes and treatment with chelators. *Hematology/Oncology Clinics* 2005; 19: 13–17.
- Blohmer J-U., Dunst J., Harrison L. i wsp. Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology* 2005; 68 (supl. 1): 12–20.
- Cortesi E., Gascon P., Henry D. i wsp. Standard of care for cancer-related anemia: improving hemoglobin levels and quality of life. *Oncology* 2005; 68 (supl. 1): 22–32.
- Vaupel P., Thews O., Hoeckel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med. Oncol.* 2001; 18: 243–259.
- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. i wsp. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2001; 40: 2293–2306.
- Urbaniak-Kujda D., Podolak-Dawidziak M., Krzakowski M., Kuliczowski K. Niedokrwistość. W: Krzakowski M. (red.). *Postępowanie wspomagające w onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych.* Polska Unia Onkologii 2003: 493–499.
- Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. i wsp. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2201–2216.
- Glaspy J., Henry D., Patel R. i wsp. Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomized clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 1140–1149.
- Glaspy J., Cavill I. Role of iron in optimizing responses of anemic patients to erythropoietin. *Oncology* 1999; 13: 461–473.