

KANSER ANEMİSİNDE ERİTROPOİETİNİN ROLÜ

Dr. Andaç ARGON*, Dr. Şamil ECİRLİ*, Dr. Hakkı POLAT*, Mustafa AKGÜZEL*

* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin çeşitli kliniklerinde 1991 yılı Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında yatırılan ve histopatolojik olarak tanıları kesinleşen kanserli hastalardan 30 tanesi anemik ve 11 tanesi anemik olmayanlardan olmak üzere toplam 41 kanserli hastanın serum eritropoietin seviyelerine bakıldı. Anemik olan hastaların hepsi kronik hastalık anemisi özelliğini taşıyordu.

Anemik olan 30 hastanın serum eritropoietin değerleri 17.19 ± 10.54 mU/ml idi. Anemik olmayan 11 hastanın serum eritropoietin değerleri ise 5.10 ± 1.12 mU/ml idi. Her iki grubun ortalamaları arasındaki farkın önemi kontrol analizi sonucu $p < 0.01$ seviyesinde bir anlamlılık ortaya koymaktadır. Fakat anemik hastalarda görülen bu yükselme kullanılan kitin normal sınırlarında kalmıştır ve beklenen yükselmenin çok altındadır.

Kanserli hastalarda rastlanılan bu endojen eritropoietin seviyelerinin anemiye cevapta yetersiz kalması fikrinden yola çıkıp eksojen eritropoietin verilerek anemisinin tedavisi yoluna gidilmesinin rasyonel bir tedavi olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kanser Anemisi, eritropoietin.

GİRİŞ

Neoplastik hastalıkların semptomatolojisinde anemi diğer birçok belirti ve bulgulardan daha sık rastlanan bir durumdur. Bu hastanın fizik direncinin hızla tükenmesine yol açan başlıca etkenlerden biridir. Buna rağmen gerek klinik uygulamada gerekse

SUMMARY

The Role of Erythropoietin in Cancer Anemia

We investigated erythropoietin levels of 41 patients with cancer. They were admitted to the various clinics of Medical School of Selçuk University from May to July, 1991 and diagnosed pathologically. Of them 11 were anemic and 30 non anemic.

Serum erythropoietin levels of the anemic and non-anemic patients were 17.19 ± 10.54 mU/ml and 5.10 ± 1.12 mU/ml respectively. Although the difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.01$), erythropoietin level of anemic patients was between normal range for healthy people. Therefore, it was concluded that although erythropoietin of cancer patients with anemia was increased, that increase was not enough to correct anemia so, for management of anemic patients with cancer, exogen supply of erythropoietin might be considered.

Anahtar Kelimeler: Erythropoietin and Cancer anemia.

araştırma yönünden üzerinde fazla durulmamıştır. Bunun nedeni belki de çok sık rastlanması ve alışılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Anemiler üzerinde titizlikle durulması, neoplastik hastalıklar bakımından şu açılardan önemlidir (1).

1. Anemi neoplastik hastalıklarda bazen çok

erken bir belirti olabileceğinden üzerinde önemle durularak nedeninin araştırılması erken tanı imkanı sağlar.

2. Aneminin akılcı bir tedavisiyle hastada semptomatik olarak büyük düzelme sağlanır.

3. Bu hastalarda aneminin sebeplerinin araştırılmasıyla neoplazmaların patogenez ve fizyopatolojileri konusunda yeni bilgiler elde edilebilir.

Kanserli hastalarda anemi, hiçbiri doyurucu olmayan, birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Kanserli hastalardaki anemiler genellikle hafif dereceli, ilerleyici olmayan, normositer, normokrom (bazen hipokrom) demir depolarının normal olduğu (fakat serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin düşük olduğu), normal retikülosit miktarı, normal eritrosit maturasyonu, orta derecede artmış eritropoiezis ve hafif derecede azalmış eritrosit yaşam ömrü ile karakterize bir anemidir (4,5,9,12,13).

Eritropoietin, eritropoiezisin primer düzenleyicisidir (2,3). Demir eksikliği anemisi gibi başka sebeplerle meydana gelen anemilerde eritropoietin logaritmik olarak artarken, kanserde ve kronik hastalarda görülen anemilerde beklenen düzeylerin çok altında ve yetersiz olarak artmaktadır (8).

Endojen eritropoietin seviyelerindeki bu düşüklük gündeme eksojen kaynaklı eritropoietin verilmesiyle aneminin düzeltileceği hususunu getirmiştir. Birçok çalışmada bu hipotezin doğruluk kazandığı görülmektedir (2,11,14,15,16,19,20,21). Biz bu çalışmamızda eritropoietinin kanser anemilerinde etiyolojik bir rolü olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Mayıs-Haziran ve Temmuz 1991 tarihleri arasında S.Ü. Tıp Fakültesinin çeşitli kli-

niklerinde yatan ve histopatolojik olarak kesin kanser tanısı almış 41 hasta alındı. Bu hastalardan 30 tanesinde anemi mevcuttu. 11 tanesinde ise anemi yoktu. Anemi kriteri olarak tablo 1'deki verilen değerlerin altındaki bulgular dikkate alınmıştır.

Anemik olan 30 hastanın 18'i erkek, 12'si kadındı. Erkeklerin yaşı 30-70 arasında olup ortalama 55, kadınların yaş sınırları ise 36-70 (ortalama 50) idi. Anemik olmayan 11 hastanın ise 6'sı erkek, 5'i kadın idi. Erkeklerin yaş sınırları 17-60 (ort. 43), kadınların yaş sınırları 46-70 (ort. 53) idi.

Kanserli hastaların seçiminde bazı özellikler aranmıştır. Bunlar hastanın herhangi bir yerinden kanamanın olmaması, kemoterapi yapılmamış ve kan transfüzyonu yapılmamış olması hemolizi olmayan, eritropoietin uygulanmamış, kronik böbrek yetmezliği olmayan, polisitemisi olmayan, beslenme problemi ve demir eksikliği anemisi olmayan, mide barsak tümörü olmayan hastalardır. Hastaların hepsi solid tümörlü hastalardan seçilmiştir.

Hastalardan gerekli izin alındıktan sonra hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, serum demiri (SD) serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), üre, kreatinin, total bilirubin için kan alındı. Her hastanın tam idrar incelemesi yapıldı ve gaitalarında gizli kan arandı.

METOD

A- Hematolojik Parametreler

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında Hb, Hct, eritrosit, lökosit, trombosit ve retikülosit sayımları yapıldı. 1 ml okzalatlı kandan, Contraves 400 h ile hemoglobin, Contraves Digicell System 3100 h ile lökosit, eritrosit ve hematokrit bakıldı. Contraves Thrombocell 1000 ile trombosit sayıldı. retikülosit için parmak ucundan

Tablo 1. Erişkinlerde normal eritrosit ve hemoglobin değerleri

	Eritrosit 10 ¹² /L	HB gr/dl	Hct ml/dl	MCV FL	MCH pg	MCHC g/dl	MCD um
K	4.8±0.6	14±2	42±5	90±7	29±2	34±2	7.5±0.3
E	5.4±0.9	16±2	47±5	90±7	29±2	34±2	7.5±0.3

kan alınıp 1000 eritrosite düşen retikülosit miktarı belirlendi.

Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi yine hematoloji laboratuvarında ölçüldü. Stanbio kiti kullanılarak Spetronic 20 aletinde ölçüm yapıldı. Bu yöntemle serum demiri erişkinlerde 72-186 micg/dl ve serum demir bağlama kapasitesi ise 250-400 micg/dl'lik normal sınırlara sahiptir.

B- Biyokimyasal Parametreler:

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında üre, kreatinin, total ve direkt bilirubin tayinleri yapıldı. Cromatest kitleri kullanılarak Gem-Profiler cihazında okundu. Bu yöntemle üre: 10-40 mg/dl, kreatinin: 0.5-1.4 mg/dl, total bilirubin: 1.2 mg/dl'ye, direkt bilirubin 0.8 mg/dl'ye kadar normal değerlere sahiptir.

C- Serum Eritropoietin Tayini:

İnsan serumunda kantitatif eritropoietin tayini için Clinigen TM Erythropoietin EIA (Amgen Diagnostic Catalog Number ADCO 6096) kiti kullanılarak Enzyme Immunoassay (EIA) metoduyla microplate reader'da 450nm'de okunakak ölçüm yapıldı. Bu testin normal değeri 19MU/ml±6.5MUml verilmiştir.

Verilen istatistiksel analizi varsayımların homojen olmadığı ve denek sayılarının eşit olmadığı göz önüne alınarak "t" testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Materyal ve metod kısmında anlatıldığı şekilde seçilerek çalışmaya dahil edilen 30 anemik ve 11 nonanemik kanserli hastanın şahsi bilgileri tablo 2'de ve 3'de verilmiştir. Tüm hastalara ait Hb, Hct,

Tablo 2. Anemisi olan kanserli hastalara ait bilgiler

Sıra No	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsi	Kanser Tipi
1	A.S.	56	E	Hodgkin Hastalığı
2	M.K.	60	E	Özefagus kanseri
3	M.D.	42	K	Meme Kanseri
4	M.E.	30	E	Hepatosellüler Karsinom
5	M.D.	31	E	Rabdomyosarkom
6	M.A.	61	E	Akciğer Epidermoid Karsinom
7	M.K.	53	E	Akciğer Epidermoid Karsinom
8	M.K.	54	E.	Akciğer Adenokarsinom
9	Y.D.	56	E	Hipernefroma
10	V.K.	60	E	Hipernefroma
11	K.A.	44	K	Akciğer Adenokarsinom
12	M.P.	65	E	Cilt Bazal Hücreli Karsinom
13	H.S.	36	K	Hodgkin Hastalığı
14	C.U.	58	K	Nonhodgkin Hastalığı
15	A.S.	50	E	Oat-Cell Karsinom
16	H.K.	38	K	Meme Kanseri
17	H.Y.	48	K	Meme Kanseri
18	M.N.	58	E	Akciğer Epidermoid Karsinomu
19	E.G.	70	K	Nonhodgkin Lenfoma
20	K.Ö.	52	E	Akciğer Epidermoid Karsinom
21	Ş.T.	40	K	Meme Kanseri
22	Z.B.	48	K	Malign Mezotelyoma
23	F.Ö.	52	K	Foliküler Tiroid Kanseri
24	A.G.	57	E	Akciğer Epidermoid karsinom
25	H.K.	65	K	Hipernefroma
26	Z.G.	70	K	Over Kanseri
27	M.F.	63	E	Akciğer Epidermoid Karsinom
28	N.F.	67	E	Akciğer Epidermoid Karsinom
29	A.E.	51	E	Akciğer Epidermoid Karsinom
30	M.G.	70	E	Hipernefroma

SD, SDBK, total bilirubin, indirekt bilirubin, üre, kreatinin değerleri tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Anemik olmayan kanserli hastalara ait bilgiler

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cinsi	Kanser Tipi
1	T.İ.	46	K	Akciğer Adenokarsinomu
2	D.K.	52	K	Beyin Tümörü
3	H.K.	34	E	Beyin Tümörü
4	O.A.	58	K	Larenks Kanseri
5	H.K.	70	K	Over Kanseri
6	H.Y.	48	K	Meme Kanseri
7	M.Ö.	17	E	Nazofarenks Kanseri
8	M.İ.	60	E	Hodgkin Hastalığı
9	M.E.	48	E	Larenks Kanseri
10	Z.D.	50	K	Hipernefroma
11	F.K.	46	E	Beyin Tümörü

Gerek anemik gerekse nonanemik hastaların hepsinde SD ve SDBK düşüktür. Hastaların hiçbirinde kanama ve hemoliz bulgusu yoktu. Retikülosit miktarları normal sınırlardaydı. Aşıkâr böbrek yetmezliği yoktu. Periferik yaymaların in-

celenmesinde aşıkâr megaloblastik ve mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları yoktu. Hepsinin trombosit miktarı yeterlidir. Hepsinin beslenme problemi yoktu. Yani bu hastalarda kronik hastalık anemisinin kuvvetli bulguları mevcuttu.

Anemik olan 30 hastadan 8 tanesinin evvelce tanıları konup tedavileri düzenlenmiş bulunmaktadır. Fakat en az son 1 aydır ne kemoterapi almışlar ve ne de kan transfüzyonu yapılmıştır. Anemik olmayan 11 hastanında 3 tanesinin evvelce tanıları konmuş, 1 tanesine total larenjektomi yapılmış fakat son 1 aydır kemoterapi, radyoterapi ve kan transfüzyonu yapılmamıştır.

Bu 41 hastanın kanser alt gruplarına göre dağılımı da ortalama eritropoietin seviyeleriyle birlikte tablo 6'da verilmiştir.

Anemisi olan 30 kanserli hasta ile anemik olmayan 11 hastanın serum eritropoietin değerlerini tayin etmek için kullanılan standart eritropoietin grafiğinden yararlanılarak elde edilen serum eritropoietin değerleri tablo 5'de verilmiştir.

Anemik olan kanserli hastaların ortalama eritropoietin değerleri 17.19 ± 10.54 mU/ml idi. Anemik olmayan kanserli hastalarda ise ortalama erit-

Tablo 4. Çalışma Grubuna Ait Laboratuvar Değerleri

	Anemisi olan Kanserli Hast. (n=30)	Anemisi Olmayan Kanserli Hast. (n=11)	Ort. Arası Farkın Önem Kontrolü
Eritropoietin (mU/ml)	17.19 ± 10.54	5.10 ± 1.12	$p < 0.01$
Hemoglobin (g/dl)	9.88 ± 1.35	14.08 ± 1.07	$p < 0.01$
Hematokrit (%)	27.60 ± 3.81	42.48 ± 3.11	$p < 0.01$
Serum Demiri (mg/dl)	46.58 ± 37.02	45.75 ± 37.25	$p > 0.05$
Serum Demir Bağlama Kapa (micg/dl)	187.53 ± 85.03	177.49 ± 71.63	$p > 0.05$
Total Bilirubin (mg/dl)	0.63 ± 0.2	0.47 ± 0.21	$p > 0.05$
İnd. Bilirubin (mg/dl)	0.08 ± 0.04	0.07 ± 0.04	$p > 0.05$
Üre (mg/dl)	18.4 ± 0.04	0.07 ± 0.04	$p > 0.05$
Kreatinin (mg/dl)	0.87 ± 0.25	0.92 ± 0.26	$p > 0.05$

Tablo 5. Anemisi olan kanserli hastaların serum eritropoietin seviyeleri

Sıra No	ERİTROPOİETİN (mU/ml) n=30
1	33.26
2	15.48
3	16.98
4	18.03
5	12.15
6	17.51
7	15.85
8	13.56
9	19.49
10	13.97
11	11.99
12	13.34
13	17.40
14	12.09
15	11.06
16	11.53
17	11.99
18	11.68
19	22.34
20	11.12
21	12.15
22	20.13
23	12.10
24	12.67
25	15.59
26	13.09
27	19.50
28	20.94
29	11.63
30	67.12

Tablo 5. Anemisi olmayan kanserli hastaların serum eritropoietin seviyeleri

Sıra No	ERİTROPOİETİN (mU/ml) n=30
1	4.68
2	4.16
3	5.20
4	4.68
5	4.16
6	5.46
7	6.55
8	3.28
9	6.71
10	4.63
11	6.55

ropoietin değerleri ise 5.10 ± 1.12 mU/ml idi (Tablo 4). Her iki grubun ortalama eritropoietin değerleri arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.01$).

Anemik olan hastaların Hb değerleri 9.88 ± 1.35 gm/dl idi. Anemik olmayan hastaların ortalama Hb değerlerini ise 14.48 ± 1.07 gm/dl idi. Her iki grubun ortalama Hb değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.01$).

Anemik olan hastaların Hct değerleri 27.6 ± 3.81 idi. Anemik olmayanların ortalama Hct değerleri 42.48 ± 3.11 idi. Her iki grup ortalama Hct değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.01$).

Anemik olan hastaların SD değerleri ortalaması 46.58 ± 37.02 micg/dl idi. Anemik olmayanlarda ortalama SD değerleri ise 45.75 ± 37.25 micg/dl idi. Her iki grubun ortalama SD değerleri arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Tablo 6. Eritropoietin (EPO) değerlerinin kanserlerin alt gruplarında dağılımı

Kanser Tipi	n	Yaş	EPO (mU/ml)	n	Yaş	EPO (mU/ml)
Akciğer Ca	11	55.09 ± 6.52	14.31 ± 3.56	1	46	4.68
Lenfoma	4	55 ± 14.1	21.27 ± 9.02	1	60	3.28
Meme Ca	4	42 ± 4.32	13.16 ± 2.55	1	48	5.46
Hipernefroma	4	62.75 ± 6.08	29.04 ± 25.49	1	50	4.63
Over Ca	1	70	13.09	1	70	4.16
Diğerleri	6	47.67 ± 14.57	15.2 ± 3.31	1	42.5 ± 14.8	5.64 ± 1.11

Anemik olan hastaların ortalama indirekt bilirubin değerleri 0.08 ± 0.04 mg/dl idi. Anemik olmayanlarda bu ortalama değer 0.07 ± 0.04 mg/dl idi. Her iki grubun ortalama indirekt bilirubin değerleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Anemik olan hastaların total bilirubin değerleri 0.63 ± 0.20 mg/dl idi. Bu değer anemik olmayanlarda ise 0.47 ± 0.21 mg/dl idi. Her iki grubun ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Anemik hastaların ortalama üre değerleri 18.4 ± 4.15 mg/dl idi. Anemik olmayanlarda ise ortalama üre 17.82 ± 5.32 mg/dl idi. Her iki grup ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Anemik hastaların ortalama kreatinin değerleri 6.87 ± 0.25 mg/dl idi. Anemisi olmayanların ortalama kreatinin değerleri 0.96 ± 0.26 mg/dl olup arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Zaten kanserli hastaların tedavisinde güçlükler var. Anemi de kanserli hastaların tedavisini olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biridir. Biz bu çalışmamızda eritropoiesisin regülasyonunda önemli bir hormon olan eritropoietinin kanser anemisindeki rolünü araştırdık.

Bu konuda sonuçları tartışmalı bir çok çalışma yapılmıştır (22,5,9). Hassas radioimmünassay metodlar geliştirildikten sonra daha güvenilir çalışmalara yapılmıştır (7,23). Bu çalışmalardan malign hastalıklar bağlı anemilerde aeritropoietin üretimindeki yetersiz artışlara dikkat çekilmiştir.

Douglas ve Adamsan ile arkadaşları (6) solid tümörlü 6 hasta üzerinde çalıştılar. Ortalama Hb seviyeleri 10 gr/dl olan hastalarda eritropoietin seviyelerinin beklenenin çok altında olduğunu gördüler.

Bizim çalışmamızda eritropoietin, anemisi olmayanlarda düşük bulunmuştur. Anemisi olanlarda ise eritropoietin daha yüksek bulunmuştur. Fakat anemiyle orantılı olarak artış görülmemiştir.

Firat ve Banzon anemik solid tümörlü hastalar üzerinde çalıştılar. Anemisi olmayanlarda kontrol grubuna göre eritropoietin düzeylerinde belirgin bir düşüklük olduğunu gördüler (10). Bizim ça-

lışmamızda bunun tersi görüldü. Anemisi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Dainiak ve arkadaşları hematolojik ve non-hematolojik kanserlerde yaptıkları araştırmada eritropoietin aktivitesinin tesbit edilemeyecek kadar düşük olduğunu gösterdiler (5).

Robert Cox ve arkadaşları ise anemik olan akciğer kanserli hastalarda eritropoietin seviyesindeki yetersiz yükselmeye dikkat çektiler. Böylece kanserde anemi oluşumundan anemiye eritropoietin cevabının yetersizliğinin bir faktör olabileceği tezini ortaya attılar (4).

C.B. Miller ve arkadaşları da solid tümörlü 81 anemik hastada serum eritropoietin seviyesine baktılar. Eritropoietin üretimindeki yetersizliğin kanserle ilişkili anemide etken olabileceğini öne sürdüler. Ayrıca rekombinant insan eritropoietini ile anemik kanserli hastalarda kan transfuzyonunun azalacağına dair deliller elde ettiler (18).

H. Ludwig ve arkadaşları da anemili multiple myelomalı hastalar üzerinde çalıştılar. Eritropoietin seviyesinin beklenenin çok altında olduğunu tesbit ettiler (17).

Kanserli hastalarda rastlanan eritropoietin cevabındaki yetersizlik kemoterapi başladıktan sonra daha da belirgin olabilmektedir (17). W. Oster ve arkadaşları kemoterapi sonucu meydana gelen bu anemide eritropoietin tedavisi ile olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (20).

Bizim çalışmamızda da anemisi olan 30, olmayan 11 solid tümörlü hastanın serum eritropoietin seviyelerine bakıldı. Anemik hastaların seviyelerinden daha yüksekti. Fakat bu yükseklik normal sınırlarda kalan bir yükseklikti. Ortalama Hb değerlerinin 9.88 gr/dl olduğu bu hastalarda eritropoietindeki artış beklenenin çok altında idi.

Bizim çalışmamızda ayrıca serum eritropoietin seviyesi ile hemoglobin arasında bir korelasyonun da olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).

Kanserde eritropoietin cevabındaki yetersizliğin sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Tümörün tipi ile ilgisi yoktur. Anemiye karşı görülen eritropoietin cevabı kanserde ve kronik böbrek yetmezliğinde

benzer özellikler göstermektedir. Yani eritropoietin üretimindeki yetersizlik bugün için muhtemel sebep gibi görülmektedir (9,12,22).

Eritropoietin üretimindeki bu yetersizlik fikrinden yola çıkarak endojen eritropoietin seviyeleri yetersiz olan kanserli anemik hastalarda eksojen eritropoietin vermek suretiyle kan transfuzyon ih-

tiyaçlarını minimuma indirebilmek ve anemilerini düzeltebilmek amacına varılabilir (11,17,19,21). Bu yolla transfuzyonla taşınan enfeksiyonlardan korunulmuş olur. Hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sağlanır ve kemoterapi de daha rahat ve etkili yapılabilir kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. A. Aydoğan. Neoplastik hastalıklarda anemi sorunu. Atatürk Üniv. Tıp Bülteni Cilt. 4, Sayı: 1982, 231-245.
2. Bunn H. Franklin, Recombinant erythropoietin therapy in cancer patients. J. Clin Oncol. Vol: 8 No: 6, 1990, 949-951.
3. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. Semin. Hemetol. 1982, 19: 6-18.
4. Cox R, Musial T. Reduced erythropoietin levels as a cause of anemia in patients with lung cancer. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1982, 22: 511-514.
5. Dainiak N, Kulkardi V. et al. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. Cancer. 1983, 51: 1101-1106.
6. Douglas SW, Adamson JW. The anemia of chronic disorders, studies of marrow regulation and iron metabolism. Blood. 1975, 45: 55-65.
7. Egrie JC, Cotes PM. et al. Development of RIA for human erythropoietin using recombinant erythropoietin as tracer and immuogen. J. Immunol. Methods. 1987, 99: 235-241.
8. Erslev AJ, Wilson J. et al. Erythropoietin titers anemic, nonuremic patients. J. Lab. Clin. Med. 1987, 109: 429-433.
9. Erslev AJ. Anemia of chronic disorders. in: Williams WJ. et al. (Eds). Hematology. N. York McGraw-Hill Publishing Co. 1991, 540-545.
10. Firat D, Banzon J. Erythropoietic effect of plasma from patients with advanced cancer. Cancer Res. 1971, 31: 1355-1359.
11. Ganser A, Bergmann M. et al. In vivo effects of recombinant human erythropoietin on circulating human hematopoietic progenitor cells. Exp Hematol. 1989, 17: 433-435.
12. Gary E. Schwartz. Hematological complications of cancer and its treatments in: Charles M. Haskell Cancer treatment. W.B. Saunders Co. 1990, 850-861.
13. Getaz EP, Beckley S, Fitzpatrick J, Dozier A. Cisplatin-induced hemolysis New Engl. J. Med. 1980, 302: 334-335.
14. Henry Dh, Rudnick SA, Bryant E. et al. Preliminary report of two double blind placebo controlled studies using rHu-Epoetin the anemia associates with cancer. Blood. 1989, 73: suppl. 6(abstr).
15. Heinz R, Reisner R. et al Erythropoietin for chemotherapy patient refusing blood transfusions. The Lancet. 1990, 335: 342-353.
16. Laver J, Moore M.A.S., Clinical use of recombinant human hematopoietic growth factors. J. Nat. Cancer Inst. 1989, 81/ 18: 1370-1382.
17. Ludwig H, Fritz E. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. N. Eng J. Med. 1990, 322: 1963-1699.
18. Miller Corele B, Jones RJ. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. N. Engl. J. Med. 1990-322: 1689-1692.
19. Miller CB. et al A phase I/II trial of erythropoietin in the treatment of chemotherapy induced anemia in patients with cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1990,9: 194 (abstr).
20. Oster W, Herrmann F. et Erythropoietin prevents chemotherapy-induced anemia: case report. Blut 1990, 60: 88-92.
21. Oster W, Hermann F. et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. J. Clin. Oncol. 1990, 8: 956-962.
23. Spivak JL, Hegons BB. Clinical evaluation of a RIA for serum erythropoietin using reagents derived from recombinant erythropoietin. Blood. 1987, 70 Suppl. 143: Abstr.
24. Zucker S, Fridman S. et al. Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation and malignancy. J. Clin. Invest. 1974, 53: 1132-1138.