

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

П.Г.Березин, В.В.Милованов, А.А.Иванников

ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»,
392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В



РЕЗЮМЕ

Злокачественные новообразования — серьезное патологическое состояние как с точки зрения течения заболевания и необходимости проведения лечения, так и прогноза для жизни пациентов. Ухудшение качества жизни, социальная дезадаптация (снижение физической активности, смена места работы, повышение утомляемости и т. д.) являются осложнениями течения заболевания, вызванными развитием анемии, требующей жизненной необходимости ее коррекции.

В данной статье проведен анализ исследований эффективности рекомбинантного эритропоэтина — Эпоэтин-тета в лечении пациентов с NON-миелоидными опухолями и хронической почечной недостаточностью (ХПН) у онкологических больных. Продемонстрированы высокая эффективность и безопасность терапии препарата у данной категории пациентов. Даны рекомендации по оптимальной дозе препарата с целью получения наиболее выраженного клинического эффекта лечения, увеличение лечебной дозы препарата при недостаточном росте уровня гемоглобина на 100% и более позволяет осуществлять индивидуальный подход к коррекции анемии. Определена возможность применения его в рутинной клинической практике врача-онколога, а именно в амбулаторно-поликлинических условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

Эпоэтин-тета, анемия, NON-миелоидные опухоли, ХПН, эффективность, качество жизни

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 37-42.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-5

Для корреспонденции

Березин Петр Георгиевич, врач-онкоуролог, заведующий консультативно-поликлиническим отделением ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер». Адрес: 392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В; E-mail: tambov-onco@bk.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

THE ROLE OF ERYTHROPOIETIN IN TREATMENT OF ANEMIA IN CANCER PATIENTS

P.G.Berezin, V.V.Milovanov, A.A.Ivannikov

Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary, 29V Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia

ABSTRACT

Malignant neoplasms are a serious pathological condition, both in terms of the course of the disease and the need for treatment, and a prognosis for the life of patients. The deterioration in the quality of life, social disadaptation (reduced physical activity, job change, fatigue, etc.) is a complication of the course of the disease caused by the development of anemia, which requires a vital need for its correction.

This article analyzes the efficacy of recombinant erythropoietin — Epoetin-theta in the treatment of patients with NON — myeloid tumors and CRF (chronic renal failure) in cancer patients. The high efficacy and safety of drug therapy in this category of patients are demonstrated. Recommendations are given on the optimal dose of the drug in order to obtain the most pronounced clinical effect of treatment, increasing the therapeutic dose of the drug with an insufficient increase in the hemoglobin level by 100% or more allows an individual approach to the correction of anemia. The possibility of its application in routine clinical practice of the oncologist's doctor, namely in out-patient-polyclinic conditions, has been determined.

KEYWORDS:

Epoetin-theta, anemia, NON-myeloid tumors, chronic renal failure (CRF), efficacy, quality of life

For citation:

Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. The role of erythropoietin in treatment of anemia in cancer patients. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 37-42.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-5

For correspondence:

Petr G. Berezin, oncurologist, Head of Consultative-Polyclinic Department, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary
Address: 29V Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia; E-mail: tambov-onco@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Несмотря на прогрессивные достижения в онкологии, анемия у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, является серьезной и актуальной проблемой, требующей оптимального подхода к выбору лекарственных средств и методов для ее лечения. Анемия является наиболее частым осложнением злокачественного новообразования и определяется как снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов или уровня гематокрита в единице объема крови.

Из практических рекомендаций по лечению анемии у онкологических больных (Версия 2015 RUSSCO) следует, что анемия присутствует у 40% больных солидными новообразованиями, причем слабая степень анемии — в 30%, средняя — в 9% и тяжелая — в 1% случаев. Частота возникновения при раке легкого составляет 71%, онкогинекологических опухолях — 65%. К моменту установления диагноза «лимфома» анемия имеет место у 71,6% пациентов. Она также может быть следствием химиолучевого лечения и рассматривается как осложнение. Клиническими проявлениями анемии являются слабость, плохая переносимость физических нагрузок, недомогание, снижение социальной активности, т.е. ухудшение качества жизни. Среди причин, вызывающих анемию, следует отметить кровотечения, дефицит витаминов и железа, наличие метастазов в костях с поражением костного мозга, токсичность цитостатиков, почечную недостаточность. DeRienzo D. P. и соавт. (1990) показали, что от 50 до 70% случаев анемия развивается в результате гиперпродукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и интерферон-гамма) при злокачественных опухолях приводящих к нарушению утилизации железа и разрушению эритроцитов.

Коррекция симптомов анемии определена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002 г. и заключается не только в переливании донорской крови при острых кровопотерях (операция, травма) и снижении гематокрита до 25%, но и в назначении препаратов, стимулирующих эритропоэз, как альтернативном методе переливанию крови, особенно при хронических анемиях, вызванных онкологическим заболеванием и противоопухолевым лечением. Применение в клинической практике нового класса противоопухолевых препаратов (ингибиторы тирозинкиназ, неоангиогенеза и др.) вызывает стойкую ремиссию как первичной опухоли, так и ее осложнений, в том числе и при неоплазиях, резистентных к химиотерапии (рак почки, рак предстательной железы, рак легкого — особенно плоскоклеточная форма), что приводит к увеличению продолжительности жизни онкологических

больных и улучшению ее качества. Из Указа Президента РФ В. В. Путина от 2012 г. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения по снижению смертности от злокачественных новообразований» следует, что совершенствование радикальных и паллиативных методов противоопухолевого лечения является одним из основных направлений реализации данной программы (выступление министра здравоохранения РФ В. И. Скворцовой на совещании страновых координаторов по борьбе с НИЗ. ВОЗ. Женева. 18 февраля 2016 г.). Клиническое течение злокачественных неоплазий в большинстве случаев сопровождается развитием анемии как вследствие лечения (химиотерапии), так и в результате нарушения ответа эритропоэтина как фактора, поддерживающего уровень гемоглобина ниже нормы, поэтому использование в лечении анемии стимуляторов эритропоэза представляется актуальным и востребованным. Одним из них является Эпоэтин-тета — препарат для метода коррекции анемии. Переливание донорской крови быстро компенсирует недостаток гемоглобина, этот метод относительно недорог, но отрицательной стороной является риск возникновения посттрансфузионных осложнений, к тому же в амбулаторных условиях он практически не применяется. Альтернативой данному методу является применение рекомбинантного эритропоэтина, стимулирующего в костном мозге пролиферацию эритроидного ростка кроветворения, представителем которого является Эпоэтин-тета.

Эпоэтин — препарат для лечения анемии у больных злокачественными опухолями немиелоидной природы, получающих химиотерапевтическое лечение.

Эритропоэтин — гликопротеин, поддерживающий жизнеспособность и пролиферацию кроветворных клеток. Является митозстимулирующим фактором образования эритроцитов, повышает выход ретикулоцитов из костного мозга [1]. Эпоэтин-тета идентичен по своему углеводному составу эндогенному эритропоэтину человека. Анемия у онкологических больных — патологическое состояние, сопровождающееся уменьшением количества эритроцитов, снижением уровня Hb (гемоглобина) крови ниже физиологической нормы (<12 г/дл) является отрицательным фактором прогноза выживаемости больных, что клинически сопровождается появлением слабости, снижающей показатели качества жизни пациента. По классификации ВОЗ и степени выраженности принято выделять легкую, умеренную, выраженную и угрожающую жизни анемию, совпадающую в цифровом выражении с градацией Национального института рака США. Нормальным уровнем гемоглобина считается 12 г/дл у женщин и 13 г/дл у мужчин

Таблица 1. Классификация анемии
Table 1. Classification of anemia

Выраженность анемии	ВОЗ, Hb, г/дл	NCI, Hb, г/дл
Норма	11>	норма
Легкая	9,5–10,9	10,0 – норма
Умеренная	8,0–9,4	8,0–10,0
Выраженная	6,5–7,9	6,5–7,9
Угрожающая жизни	<6,5	<6,5

(таблица 1).

В основе анемии при злокачественных опухолях лежит процесс, связанный с активацией опухолевыми клетками иммунной системы и воспалительных реакций, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли, а высвобождающиеся цитокины негативно влияют на выработку эритропоэтина — ключевого гормона для эритропоэза [2, 3]. При этом медиаторы воспаления уменьшают время жизни эритроцитов со 120 дней (здорового человека) до 90–60 при анемии злокачественного новообразования [4]. Известно, что платиносодержащие химиотерапевтические препараты значительно снижают количество эритроцитов в крови за счет миелосупрессии — подавления синтеза эритропоэтина, вырабатываемого в почках, и именно этот путь развития анемии реализуется у пациентов, получающих химиолечение как противоопухолевую терапию. Исследование В. Coiffiet показало, что у 40% больных лимфомами к моменту установления диагноза имеется анемия (Hb <12 г/дл), а к 4-му курсу химиотерапии этот показатель возрастает до 70% [5–8].

Следует помнить, что анемия у больных злокачественными новообразованиями может быть одним из первых осложнений течения злокачественного процесса. Более половины пациентов, страдающих раком легкого, уроонкологическими карциномами, нуждаются в переливании крови, а легкая или умеренная анемия встречается еще чаще [9].

Основными механизмами развития анемии у пациентов, страдающих поздней местно-распространенной и метастатической формой рака предстательной железы (РПЖ), является развитие одностороннего либо двустороннего уретерогидронефроза, приводящего, как правило, к развитию ХПН, которая, в свою очередь, может нарушить синтез эритропоэтина почками, что приводит к развитию анемии [10, 11]. У больных метастатическим РПЖ может иметь место комплекс этиологических факторов, приводящих к анемии, таких как метастатическое поражение костей и костного мозга и обструкция мочевых путей с формированием ХПН. В исследование SWOG 8894 проведен анализ 957 случаев метастатического РПЖ и выявлено, что анемия (Hb <12 г/дл) на момент диагностики выявления заболевания имела место более чем у 50% пациентов [12].

Снижение уровня гемоглобина (анемия) характерно для большинства онкологических больных и может быть одним из первых симптомов, побуждающих клиницистов начать поиск опухоли.

ECAS 2001 — исследование частоты анемии у больных опухолями различной локализации, которое было проведено в Европе в 2001 г., позволило дать оценку результатам лечения более чем 15 тыс. пациентов из 750 клиник 24 стран Европы в течение 6-месячного периода наблюдения. Полученные данные демонстрируют высокую частоту данного осложнения. Анемия на момент включения в базу исследования отмечена у 35% пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, 63% пациентов, получающих противоопухолевое химиолечение, причем 77% больных этой группы получали препараты платины [13].

С целью изучения возможностей улучшения качества жизни пациентов со злокачественными опухолями в 1999 г. J.R. Skillings и соавт. провели исследование по изучению

частоты анемии, взаимосвязи с проводимым лечением и влияния на необходимость переливания крови. Исследование обнаружило следующие закономерности в отношении анемии и химиотерапии:

- химиотерапия приводит к снижению Hb крови при всех видах онкопатологии;
- низкий уровень Hb определяет большую потребность в гемотрансфузиях в последующем лечении;
- 12–18% пациентов нуждаются в переливании крови и ее компонентов при лечении анемии;
- использование платиносодержащих химиопрепаратов — значимый прогностический фактор развития анемии;
- уровень Hb ниже 12 г/дл — главный прогностический фактор развития анемии на фоне химиолечения [14].

Данные выводы нашли свое подтверждение в двух крупных анализах, проведенных британскими и французскими исследователями в 1999 и 2000 гг. В британском исследовании изучены результаты у 2719 больных, и было показано, что у 60% пациентов в процессе химиотерапии на основе платины наблюдалось снижение уровня гемоглобина <12 г/дл, а 30% больным потребовалось переливание крови. Результаты лечения 1064 пациентов во Франции, получавших химиотерапию без производных платины, показали, что только 14,5% нуждались в переливании крови при проведении лечения [15].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В 2013 г. Abdulaziz опубликовал данные исследования Xm01, где показал клиническую эффективность и безопасность Эпоэтина-тета. Клиническая эффективность оценивалась по сравнению с плацебо, безопасность — с точки зрения иммуногенности, тромбоземболии и смертности. Третья фаза исследования включала 223 больных с солидными опухолями, получающих платиносодержащую химиотерапию. Основные цели данного исследования — показать эффективность Эпоэтина-тета по отношению к группам получающих Эпоэтин-бета и плацебо, конечной точкой исследования являлся гемоглобин-ответ на проведение лечения. Из 223 больных 76 получали Эпоэтин-тета, 73 — эпоэтин-бета, 74 — плацебо. Было показано, что число пациентов с полным гемоглобин-ответом было выше в группе получающих Эпоэтин-тета (65,8%), чем в группе плацебо (20,3%). Значимых различий по сравнению с группой получающих эпоэтин-бета не было. Больше пациентов в группе получающих плацебо нуждались в переливании крови, чем в группе получающих Эпоэтин-тета.

За период наблюдения умерли 11 пациентов от прогрессирования основного заболевания. Причины смерти отношения к лечению не имеют [16].

Значимая клиническая эффективность Эпоэтин-тета в лечении анемии у онкологических больных, получающих химиотерапию на основе платины, была показана в анализе 186 пациентов, проведенном в центрах России и Германии в 2011 г. 95 больных получали Эпоэтин-тета 20 000 МЕ с увеличением дозы на 100% в течение 12 нед 1 раз в неделю, а 91 — плацебо. Полученные результаты — полный ответ (повышение уровня гемоглобина на 2 и более г/дл) достоверно выше в группе Эпоэтин-тета, чем в группе пла-

цебо (72,6% против 25,3%). В группе больных, получавших плацебо, значительно большему количеству пациентов потребовалось проведение гемотрансфузии (25,3% против 13%). Случаев токсичности препарата, требующих прерывания лечения, не отмечено [17].

Эффективность лечения симптоматической анемии у больных с ХПН показана в исследовании, включившем 284 пациентов. Ответ на терапию (повышение уровня гемоглобина выше 11 г/дл) в группе больных, получавших гемодиализ и терапию препаратом Эпоэтин-тета, составил 88,4%, а в группе Эпоэтин-бета — 86,2%. В когорте больных, не получавших гемодиализ, соответственно 89,4% и 81%. Время ответа на лечение было схожим: 56 дней в группе гемодиализа и 49 дней в группе больных, не получающих диализ. В этом же исследовании анализ результатов лечения 270 пациентов, находящихся на гемодиализе, и 288 больных, не получающих диализ, показал, что Эпоэтин-тета, применяемый с целью лечения симптоматической анемии в течение периода (от 4 до 15 мес), приводил к стабилизации уровня гемоглобина на базовом уровне.

Оценивая профиль безопасности у всех пациентов,

участвовавших в проведенных клинических испытаниях, следует отметить появление таких побочных эффектов терапии, как артериальная гипертензия, гриппоподобное состояние, головная боль, кожная реакция в виде сыпи, зуд, гиперемии на месте инъекции препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпоэтин-тета является эффективным и безопасным препаратом в лечении анемии у онкологических больных, получающих платиносодержащие химиопрепараты, начиная со стартовой дозы 20 000 МЕ еженедельно, а также у больных с ХПН. Представленный анализ исследований продемонстрировал целесообразность применения данного препарата в рутинной клинической практике врача-онколога. Терапия стимуляторами эритропоэза позволяет снизить потребность в переливании донорской крови и дает возможность применения его в амбулаторно-поликлинических условиях. Препарат удобен в использовании, побочные эффекты отмечаются редко и, как правило, не имеют клинического значения.

Список литературы

1. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood*. 1991; 77 (3): 419–434.
2. Nowrousian MR, et al. Pathophysiology of Cancer-related anemia. In Smythe J. et al. (eds). *Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New-York: Marcel Dekker, 1966, p.13–34.
3. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine — mediated anemia. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1995; 13 (3): 32–37.
4. Salvarani C, Casali B, Salvo D, Brunati C, Macchioni PL, Massai G, et al. The role of interleukine-1 erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. *CEIN Exprheumatol*. 2000; 9: 241–246.
5. Canaparo R, Casale F, Muntoni E, Zara GP, Della Pepa C, Bero E, et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br J ClinPharmacol*. 2000; 50 (2): 146–153.
6. Pivot X, Guardiola E, Etienne M, Thyss A, Foa C, Otto J, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anemia. *Eur J Cancer* 2000; 36 (7): 852–857. DOI: 10.1016/S0959–8049 (00)00010–1
7. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin — associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1995; 95 (4): 1650–1659. DOI: 10.1172/JCI117840
8. Coiffiet B. Anemia associated with non- platinum chemotherapy (CT) for Hodgkins lymphoma (NHL). *Eur J Cancer*. 1999; 35 (Suppl 4): S331 (abstr).
9. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidenceand treatment. *J Nate Cancer Inst*. 1999; 91 (19): 1616–1634.
10. Macdougall IC. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan; 3 (1): 200–207. DOI: 10.2215/CJN.03840907

References

1. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood*. 1991; 77 (3): 419–434.
2. Nowrousian MR, et al. Pathophysiology of Cancer-related anemia. In Smythe J. et al. (eds). *Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New-York: Marcel Dekker, 1966, p.13–34.
3. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine — mediated anemia. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1995; 13 (3): 32–37.
4. Salvarani C, Casali B, Salvo D, Brunati C, Macchioni PL, Massai G, et al. The role of interleukine-1 erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. *CEIN Exprheumatol*. 2000; 9: 241–246.

11. Бабицева ЛГ, Поддубная ИВ. Лечение анемии в онкологии: роль нового стимулятора эритропоэза Аранесп (дарбэпоэтин альфа). *Современная онкология*. 2007; 9 (3): 69–74.
12. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *J Urol*. 2004 Dec;172 (6 Pt 1):2213–7.
13. Ludwig H, Birgegard G, Barret-Lee P, et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer anemia Survey (ECAS). *Blood* 2002 abstr 884.
14. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM, Sawka C, Gwadry-Sridhar F, Moquin JP, et al. An epidemiological review of red cell transfusions in Cancer chemotherapy. *Cancer Prev Control*. 1999 Jun; 3 (3): 207–212.
15. Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2000 Jan; 82 (1): 93–97. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0883
16. Mohammed A, Bagalagel A, MacDonald K, Abraham I. Clinical efficacy and safety of XM01, a biosimilar recombinant human erythropoietin, in the management of anemia. *Biosimilars*. 2013; 3: 45–53. DOI: 10.2147/BS.S28709
17. Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*. 2011 Sep; 4 (3): 33–41. DOI: 10.1111/j.1753–5174.2011.00035.x

5. Canaparo R, Casale F, Muntoni E, Zara GP, Della Pepa C, Bero E, et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br J ClinPharmacol*. 2000; 50 (2): 146–153.
6. Pivot X, Guardiola E, Etienne M, Thyss A, Foa C, Otto J, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anemia. *Eur J Cancer* 2000; 36 (7): 852–857. DOI: 10.1016/S0959–8049 (00)00010–1
7. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin — associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1995; 95 (4): 1650–1659. DOI: 10.1172/JCI117840
8. Coiffiet B. Anemia associated with non- platinum chemotherapy (CT) for Hodgkins

- lymphoma (NHL). *Eur J Cancer*. 1999; 35 (Suppl 4): S331 (abstr).
9. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91 (19): 1616–1634.
10. Macdougall IC. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan; 3 (1): 200–2007. DOI: 10.2215/CJN.03840907
11. Babicheva LG, Poddubnaya IV. Lechenie anemii v onkologii: rol' novogo stimulyatora eritropoeza Aranesp (darbepoetin alfa). *Journal of Modern Oncology*. 2007; 9 (3): 69–74. (In Russian).
12. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *J Urol*. 2004 Dec; 172 (6 Pt 1): 2213–7.
13. Ludwig H, Birgegard G, Barret-Lee P, et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer anemia Survey (ECAS). *Blood* 2002 abstr 884.
14. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM, Sawka C, Gwadrý-Sridhar F, Moquin JP, et al. An epidemiological review of red cell transfusions in Cancer chemotherapy. *Cancer Prev Control*. 1999 Jun; 3 (3): 207–212.
15. Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2000 Jan; 82 (1): 93–97. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0883
16. Mohammed A, Bagalagel A, MacDonald K, Abraham I. Clinical efficacy and safety of XM01, a biosimilar recombinant human erythropoietin, in the management of anemia. *Biosimilars*. 2013; 3: 45–53. DOI: 10.2147/BS.S28709
17. Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*. 2011 Sep; 4 (3): 33–41. DOI: 10.1111/j.1753–5174.2011.00035.x

Информация об авторах

Березин Петр Георгиевич, врач-онкоуролог, заведующий консультативно-поликлиническим отделением ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»

E-mail: tambov-onco@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Милованов Владимир Васильевич, главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0123-5202>

Иванников Андрей Андреевич, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4580-1250>

Information about authors:

Petr G. Berezin, oncurologist, Head of Consultative-Polyclinic Department, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary. E-mail: tambov-onco@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Vladimir V. Milovanov, Chief Physician, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0123-5202>

Andrey A. Ivannikov, Deputy chief doctor on medical division, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4580-1250>