



УДК:616.155.2-056.4

ERYTHROPOETIN AND INDICATORS SURVIVAL RATE OF ONCOHEMATOLOGIC AND ONCOLOGIC PATIENTS WITH ANAEMIC SYNDROME

ЕРИТРОПОЕТИН І ПОКАЗНИКИ ВИЖИВАННЯ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ І ОНКОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

Borysenko D.O. /Борисенко Д.О.*PhD student/аспірант*

ORCID 0000-0003-4726-1235

Maikut-Zabrodskaaya I.M. /Майкут-Забродська І.М.*PhD student/аспірантка*

ORCID: 0000-0003-3945-3608

Melnyk U.I./Мельник У.І.*PhD student/аспірантка***Vydyborets S.V. / Видиборець С.В.***M.D., prof./д.м.н., проф.*

ORCID: 0000-0003-0546-4325

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, department of hematology and transfusiology
Dorogozitskaja Str., 9, 04112, Kyiv, Ukraine*

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
кафедра гематології і трансфузіології, вул. Дорогожицька 9, 04112, Київ, Україна*

Анотація. Узагальнені результати медико-біологічних досліджень про природу еритропоетину (ЕПО), регулюванню його продукції і механізму дії. Представлені сучасні дані про синтез ЕПО, експресію рецепторів ЕПО в соматичних тканинах і нервовій системі. Описані нейротропні, вазотропні, кардіотропні і інші негемопоетичні ефекти ЕПО. Обмірковується роль ЕПО в пухлинному рості, експериментальні і клінічні відомості щодо протекторних властивостей ЕПО при патології нервової, серцево-судинної і інших систем. Анемія у пацієнтів з пухлинними захворюваннями зустрічається достатньо часто вже на момент встановлення онкологічного діагнозу і її частота зростає в процесі хіміо/радіотерапії. Зниження показника вмісту гемоглобіну в крові негативно впливає на якість життя пацієнтів і є незалежним негативним чинником прогнозу для гематологічних та солідних новоутворень. Застосування еритропоетину у пацієнтів з пухлинними захворюваннями супроводжується збільшенням показника вмісту гемоглобіну, скороченням потреби в замісних гемотрансфузіях та покращанням якості життя.

Ключові слова: анемія, анемія злоякісного новоутворення, кров, еритропоетин, виживання.

Вступ.

Анемія (зниження рівня гемоглобіну менше 12 г/дл) - одне з найбільш частих супутніх захворювань у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями і пухлинами [1,3,5,12,15]. За даними, що опубліковані ECAS (European Cancer Anemia Survey), анемія зустрічається у 53% пацієнтів із гемобластозами та у 36% пацієнтів із солідними неоплазіями. Однак, за даними авторів, лише 40% пацієнтів із анемією отримували лікування, направлене на підвищення рівня гемоглобіну. В той же час наслідки анемії можуть бути більш негативними, ніж це прийнято вважати [22,32]. За даними сучасних досліджень встановлено, що анемія значно погіршує якість життя пацієнтів [27,35]. У



численних дослідженнях показано, що слабкість, погана переносимість фізичного і розумового навантаження значно зростають при зменшенні показника вмісту гемоглобіну крові нижче за 120 г/л [21,25,29]. Результати чисельних досліджень свідчать, що анемія є незалежним негативним чинником прогнозу для пацієнтів як з солідними неоплазіями, так і з гемобластозами. Аналіз 60 клінічних досліджень показав, що наявність анемії значно скорочує тривалість життя онкологічних пацієнтів при співставленні з іншими несприятливими чинниками ризику [19]. Впродовж останніх десятиліть спостерігається стійка тенденція до зростання захворюваності на онкогематологічні і онкологічні захворювання в світі і, зокрема, в Україні [6,7, 17,23,33]. Це пов'язують із негативним мутагенним впливом шкідливих факторів довкілля [38]. Цілком закономірно, що із зростанням захворюваності на онкогематологічні і онкологічні захворювання збільшується і кількість випадків такого їх ускладнення як анемія [27,35]. Анемія при онкологічних захворюваннях має специфічні механізми розвитку, потребує спеціальних методів лікування і тому виділена в окрему нозологічну одиницю і отримала назву – анемія злякисного новоутворення (МКХ-10 шифр D63.0) [1,3,5,12,16,27]. Актуальність даною проблеми для клінічної практики і спонукала нас до даної роботи.

Мета роботи – аналіз новітніх наукових досягнень стосовно застосування еритропоетину в клінічній практиці та висвітлення перспектив його використання у пацієнтів із найбільш поширеною онкогематологічною та онкологічною патологією, що ускладнюється анемією злякисного новоутворення.

Матеріал і методи.

Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах із використанням методів аналізу та узагальнення. Результати досліджень находили в базах даних Scopus, JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed за період 2012-2022 рр. за ключовими словами, що мають відношення до застосування еритропоетину незалежно від їх дизайну. Авторами були застосовані наступні методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

Результати та їх обговорення.

Найбільш поширеним методом корекції анемії пухлинного захворювання до останнього часу були трансфузії донорської еритроцитарної маси. Цей метод відносно недорогий і дозволяє достатньо швидко нормалізувати показник вмісту гемоглобіну в периферичній крові [1,3,4]. До негативних сторін цього методу відносять ризик трансфузійних реакцій (групова несумісність, анафілаксія, цитратні реакції), можливість передачі інфекцій (віруси гепатиту, герпесу, імунодефіциту людини тощо), а також ризик розвитку гемосидерозу внутрішніх органів [27]. Істотним недоліком корекції показника гемоглобіну шляхом переливання донорських еритроцитів є короткочасність ефекту. Без повторних, іноді множинних гемотрансфузій анемія при онкогематологічних і онкологічних захворюваннях швидко прогресує [1,12,16]. Виявлення нових



збудників інфекцій, що потенційно небезпечні для реципієнтів компонентів донорської крові ставить нові питання тестування крові донорів, що може збільшити вартість гемотрансфузій [4]. Окрім того, ВООЗ відзначає щорічне скорочення числа донорів на 10—15% у всіх країнах, у зв'язку з чим рекомендує максимально регламентовано використовувати препарати крові і застосовувати методи корекції анемії, альтернативні гемотрансфузіям. Одним із таких методів є застосування рекомбінантного еритропоєтину (ЕПО) [22,27,32]. Взаємодія даного цитокіну із специфічними рецепторами стимулює виживання (антиапоптотична дія), проліферацію і диференціювання гемопоетичних клітин еритроїдного паростка кровотворення. Зрештою ЕПО викликає стабільне і тривале збільшення продукції еритроцитів кістковим мозком [27].

Європейське товариство з вивчення та лікування раку (EORTC) в своїх рекомендаціях 2004 року і їх наступних переглядах, відзначало, що пацієнти, які отримують хіміотерапію та/або радіотерапію, повинні отримувати препарати ЕПО у разі зниження рівня гемоглобіну до 90-110 г/л залежно від наявності симптомів анемії (слабкість, серцебиття, шум у вухах, запаморочення, зниження толерантності до фізичного навантаження) [15]. При інтенсифікації хіміотерапії або наявності інших чинників ризику розвитку анемії (ураження кісткового мозку, чисельні курси хіміо/радіотерапії) доцільно призначати препарати ЕПО навіть при асимптоматичній анемії легкого ступеню (≤ 119 г/л).

Систематичний аналіз результатів контрольованих досліджень свідчить про те, що застосування ЕПО у онкологічних хворих з анемією призводить до підвищення рівня гемоглобіну у 60—70% випадків. При цьому застосування ЕПО супроводжується значним поліпшенням якості життя онкологічних хворих і скороченням потреби в замісних гемотрансфузіях.

Однак сьогодні застосування ЕПО в онкології породжує ряд питань. За даними експериментальних досліджень van der Meer P. та співавт. (2005), встановлено, що ЕПО здатний викликати мобілізацію ендотеліальних попередників, що теоретично може сприяти неоангіогенезу [36]. Описана наявність рецепторів до ЕПО на поверхні клітин багатьох пухлин (гліобластома, меланома, рак стравоходу, шлунку, товстої кишки, легень, молочної залози, яєчників, сечового міхура, гемобластозах) та на ендотеліальних клітинах [1,3,5,10-12,16]. Відомо, що стимулювання цих рецепторів в експерименті може викликати антиапоптотичну дію і розростання пухлини [37]. З іншого боку, щільність еритропоєтинових рецепторів на вказаних клітинах часто незначна, і можливі псевдопозитивні дані, у зв'язку з низькою чутливістю методів, заснованих на використанні антитіл [34]. Крім того, до кінця невизначена функціональна активність наявних рецепторів [18]. Суперечливі дані щодо впливу ЕПО на проліферацію пухлинних клітин, ефект цитостатиків та опромінювання. У деяких дослідженнях показано, що ЕПО підвищує резистентність мієлобластів та клітин солідних пухлин до цитостатиків [24]. У інших, навпаки, застосування ЕПО на моделі ксенографта раку легені і раку яєчників у мишей викликало посилення цитостатического ефекту [20]. Концентрація ЕПО, що використовувалася у більшості

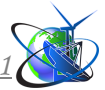


експериментальних моделей була в десятки та сотні разів перевищена максимально досягну в клініці, що породжувало питання про інтерпретацію отриманих результатів [10]. Отже, сумарний аналіз даних преклінічних досліджень не дає можливості однозначно інтерпретувати вплив ЕПО на перебіг пухлинного процесу.

Клінічні дані виявилися також суперечливими. Одним з перших досліджень, що аналізували вплив ЕПО на показники виживання, є робота Т.Д. Littlwood та співавт. (2001), у якій проаналізовані клінічні дані 375 пацієнтів із анемією, які отримували режими хіміотерапії з приводу солідних пухлин і гематологічних новоутворень немієлоїдної природи [31]. Пацієнтам призначали ЕПО в дозі 150 МО/кг три рази на тиждень протягом 6 місяців (251 пацієнт) або плацебо (124 пацієнти). Результати показали, що у пацієнтів, які отримували ЕПО, потреба в замісних гемотрансфузіях була значно нижчою порівняно з тими, які отримували плацебо ($p=0,0057$). Окрім того, у пацієнтів в групі, що отримували ЕПО, значно підвищувався показник вмісту гемоглобіну ($p<0,001$) і поліпшувалися показники якості життя ($p<0,05$). Медіана тривалості життя склала 17 місяців для пацієнтів, які отримували ЕПО, а в групі плацебо - 11 місяців. Загальне виживання по Каплан—Майер за 12 місяців мала тенденцію до збільшення в групі пацієнтів, які отримували ЕПО ($p=0,13$, log-rank-тест). Це стосувалося як пацієнтів із гемобластозами, так і хворих з солідними новоутвореннями.

В новому дослідженні, що було проведено Leyland-Jones В. та співавт. (2003), досліджували призначення ЕПО не стільки з метою контролю анемії, скільки з метою підвищення чутливості пухлини до хіміо/радіотерапії і поліпшень результатів лікування [30]. У першій з них - у пацієнтів із раком молочної залози з метастазами і анемією або без (допускався рівень гемоглобіну 130 г/л і нижче) проводилася хіміотерапія на фоні застосування ЕПО або плацебо протягом року. Однак, дослідження було зупинене достроково, оскільки частота прогресування пухлини (6 проти 3%) та частота тромбоемболічних ускладнень (1 проти 0,2%) була вища в групі пацієнтів, які одержували лікування ЕПО. Це знайшло віддзеркалення в зниженні загального виживання [28]. Подальший аналіз цього дослідження виявив дисбаланс у віці, важкості стану, кількості метастатичних уражень і ризику тромбозів (дослідження не було стратифіковане по чинниках ризику) у бік більшого числа чинників несприятливого прогнозу у тих пацієнтів, що отримували ЕПО. Гормональний рецепторний статус не визначався. Крім того, основна відмінність в летальності спостерігалася в перші 4 мес застосування ЕПО, що навряд чи пов'язане з препаратом.

У іншій роботі ЕПО або плацебо призначали пацієнтам з пухлинами голови та шиї на фоні опромінювання, після або без оперативного втручання. Як і в попередньому дослідженні, критерії включення дозволяли задіяти пацієнтів без анемії або з її легким ступенем (рівень гемоглобіну менше 130 г/л у чоловіків і менше 120 г/л у жінок). ЕПО призначали за 2 тижні до опромінювання і продовжували лікування впродовж 7—9 тижнів променевої терапії [28]. Доза препарату склала 300 МО/кг 3 рази щотижня, що в 2 рази



перевищувало стандартну. Результати цього дослідження розчарували. Частота локального прогресування ($p=0,007$), і загальне виживання ($p=0,02$) були нижчі в групі, які отримували ЕПО. На жаль, і це дослідження не дало можливості чітко визначити вплив ЕПО на перебіг пухлини, оскільки частота неоперабельних випадків (45 проти 30%), кількості пацієнтів зі IV стадією (85 проти 70%), рецидивами до початку лікування (15 проти 7%), що палять (55 проти 40%) та із статусом більше N2 (63 проти 51%) були вищими в групі, що отримували ЕПО. Це зробило аналіз всіх включених у дослідження пацієнтів малоінформативним із-за великої частоти порушень протоколу в групі пацієнтів з поширенішим захворюванням. Аналіз показників виживання і місцевого контролю пухлини у пацієнтів, які отримали лікування відповідно до протоколу (дотримання параметрів радіотерапії і прийом як мінімум 80% досліджуваного препарату), не показав ніяких відмінностей між групами ЕПО і плацебо ($p=0,11$).

Слід зазначити, що обидві означені роботи були дослідженнями, в яких ЕПО застосовувався за межами рекомендованих показань відносно початкового рівня гемоглобіну і рівня, що рекомендується для підтримки. У значної частини пацієнтів в групі, які отримували ЕПО зберігався нормальний рівень гемоглобіну на фоні лікування, що свідчить про не доцільність застосування ЕПО при нормальних показниках гемоглобіну у більшості пацієнтів у основній групі. Не дивлячись на методичні питання, ці дослідження привернули велику увагу, було проведено 2 метааналізи результатів контрольованих досліджень з метою визначення впливу ЕПО на показники виживання онкологічних пацієнтів. Аналіз результатів 57 контрольованих досліджень всіх ЕПО (альфа, бета і дарбепоетина), що включили 9353 пацієнтів, показав, що їх застосування супроводжується значним зниженням потреби в замісних гемотрансфузіях (відносний ризик 0,64; 95% довірчий інтервал 0,6—0,68), призводить до збільшення рівня гемоглобіну (3,43; 3,07—3,84) [9]. Додатковий аналіз 42 досліджень (8167 хворих з гемобластозами і солідними пухлинами) не виявив значного впливу застосування ЕПО на загальне виживання (1,08; 0,99—1,18). Другий метааналіз, що враховував дані 9 контрольованих досліджень з використанням тільки ЕПО бета, включав дані про 1413 пацієнтів (у 56% з них були гемобластози і у 44% — солідні пухлини). Аналіз показав, що застосування ЕПО бета супроводжується уповільненням прогресу пухлини порівняно з плацебо або стандартною терапією (0,78; 0,62—0,99; $p=0,042$, log-rank-тест) [10]. Загальне виживання в групі ЕПО бета принципово не відрізнялося від показників контрольної групи, склавши 0,31 проти 0,32 події в рік (0,97% 0,67—1,36; $p=0,87$, log-rank-тест). Цей мета-аналіз підтвердив дані про безпечність застосування ЕПО. Окремий аналіз підгрупи пацієнтів з солідними пухлинами змін до загальних висновків не вніс [14].

В той же час ці метааналізи включали результати досліджень, в яких не ставилося завдання контролю загального виживання, що в значній мірі знецінює їх висновки. Прояснити ситуацію могло тільки проспективне контрольоване дослідження, яке б врахувало недоліки попередніх і в першу чергу фіксувало б довготривале загальне виживання і виживання без прогресу,



в другу — побічні ефекти ЕПО, здатні вплинути на прогноз (тромботичні ускладнення). Таке дослідження було недавно закінчене, перші результати представлені групою авторів Aapro M., Barnadas A., Leonard R.C. та співавт. [8]. У дане дослідження було включено 463 пацієнтки з метастатичним раком молочної залози і рівнем гемоглобіну, що не перевищував 130 г/л, яким проводилася хіміотерапія. Це показує, що воно було побудоване схожим чином з передчасно зупиненим обговорюваним вище дослідженням. ЕПО бета призначали 1 раз на тиждень в дозі 30 000 МО, тобто в тій же сумарній дозі впродовж 6 місяців. Пацієнти контрольної групи отримували плацебо. Групи були сопоставимі за віком, важкості стану, рецепторному статусу, тривалості попереднього лікування і початковому рівню гемоглобіну, що склав 115 г/л для групи, яка отримувала ЕПО і 112 г/л для групи плацебо. При медіані спостереження 1,5 року. При порівнянні кривих загального виживання (відносний ризик 1,07; $p=0,522$) і виживання без прогресу (1,07; $p=0,448$) відмінностей між групами виявлено не було. Відмічена значна перевага у виживанні без замісних гемотрансфузій в групі з ЕПО (0,59; $p=0,0097$). Частота тромботичних ускладнень була вища в групі тих, які отримували ЕПО бета (13 проти 6%) в основному за рахунок поверхневого тромбофлебіту. Частота важких тромбоемболій статистично не відрізнялася у групі пацієнтів, які отримували ЕПО або плацебо, і склала 4 і 3% відповідно. По 4 пацієнти в кожній групі померли від цих ускладнень. Автори зробили висновок, що застосування ЕПО бета в дозі 30 000 МО 1 раз в тиждень добре переноситься і не впливає на загальне виживання хворих з метастатичним раком молочної залози, що отримують хіміотерапію.

Висновки.

Застосування препаратів ЕПО у пацієнтів з онкогематологічними і пухлинами супроводжується збільшенням рівня гемоглобіну, скороченням потреби в замісних гемотрансфузіях і позитивно впливає на якість життя.

Застосування препаратів ЕПО у пацієнтів із неоплазіями не спричинює негативного впливу на загальне виживання пацієнтів. Застосування препаратів ЕПО може супроводжуватися деяким підвищенням тромботичної готовності у пацієнтів із пухлинними захворюваннями, але потрібні додаткові дослідження для розшифровки механізму цього впливу і розробки методів профілактики. Враховуючи, що у всіх пацієнтів з онкогематологічними і онкологічними захворюваннями підвищений ризик виникнення тромботичних ускладнень є необхідним проведення контролю за системою згортання крові.

Література / References

1. Андрияка А.А. Анемия злокачественного образования: особенности ведения пациентов. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2018. №4(2), С.223 - 229.
2. Андрияка А.А. Негемопоетические функции эритропоэтина. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2018, №4(2). pp. 241 - 252.
3. Видиборець С., Борисенко Д. Діагностична цінність дослідження трансферину на різних стадіях розвитку анемії злоякісного новоутворення у



пацієнтів із уротеліальним раком сечового міхура. World Science (Poland), 2019, №12(52), ч.1, С. 25-31. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122019/6827

4. Видиборець С., Дерпак Ю., Кучер О., Горяїнова Н. Трансфузійнотрансмисивні захворювання. Trends in the development of medicine, biology and pharmacy: collective monograph. Boston: Published by Primedia eLaunch, 2021. С. 126-166. Available at: <https://doi.org/10.46299/ISG.2021.MONO.MED.1>

5. Выдыборец С. В, Андрияка А. А. Современные принципы лечения анемии у пациентов с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2016, №2(3). С. 388-396.

6. Новак В. Л., Масляк З. В., Горяїнова Н.В. і співавт. Показники діяльності гематологічної служби України в 2019 році. 2020. Львів, 52 с.

7. Федоренко З. П., Михайлович Ю. У., Гулак Л. О. і співавт. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники онкологічної допомоги. Бюлетень Національного реєстру України. 2021. №22, 82 с. <https://www.ncru.inf.ua>

8. Apro M., Barnadas A., Leonard R. C. et al. Effects of epoetin beta treatment in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy. Results of BRAVE trial. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr 6079.

9. Apro M., Coffier B., Dunst J. et al. Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: A meta-analysis. Br J Cancer. 2006. No 95. P.1467-1473.

10. Acs G., Acs P., Beckwith S. M. et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. Cancer Res. 2001. No 61. P. 3561-3565.

11. Anagnostou A., Liu Z., Steiner M. et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1994. No 91. P.3974-3978.

12. Andriiaka A. Mechanisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. SWorld Journal (Bulgaria). 2021 (May), Issue 8, part 3. P.59-65. <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2021-08-03-087>

13. Blajchman M. A., Vamvakas E. C. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. N Engl J Med. 2006. No 355(13). P.1303-1305.

14. Boogaerts M., Oberhoff C., Ten Bokkel-Huinink W. et al. Epoetin beta (NeoRecormon) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. Anticancer Res. 2006. No 26.P.479-484.

15. Bokemeyer C., Apro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer. 2007. No 43. P.258—570.

16. Borysenko D., Vydyborets S. The main parameter of iron metabolism in patients with urothelial bladder cancer at different development stages of malignant neoplasm anemia. Scientific Journal of Polonia University Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej. Czestochowa. 2020, Vol.43, No 6. P. 247-255. <https://doi.org/10.23856/4330>



17. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018. No 68. P.394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

18. Busse L., Sinclair A., Rogers N. et al. Is Epo receptor over expressed in human tumor cells. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2005. No.46. Abstract 4562.

19. Caro J. J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001. No 91. P.2214-2221.

20. Carvalho G., Lefaucheur C., Cherbonier C. et al. Chemosensitization by erythropoietin through inhibition of the NF-kappaB rescue pathway. *Oncogene.* 2005. No 24. P.737-745.

21. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol.* 1997. No 34(3 Suppl 2). P. 13-19.

22. Douglas R. J., Somerfield M. R., Hagerty K. L. et al., American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology 2007. Clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin. *Blood,* 2007. No 1. P.1182-1192.

23. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019. No 144. P. 1941-1953. <https://doi.org/10.102/ijc.31937>

24. Gewirtz D. A., Walker T. D., Di X. et al. Influence of erythropoietin on sensitivity to chemotherapeutic drugs in breast and leukemic tumor cells; implications for erythropoietin use in cancer patients. *Proc Amer Assoc Cancer Res.* 2005. No 46. Abstract 41157.

25. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1997. No 15. P.1218-1234.

26. Goodnough L. T., Monk T. G., Andriole G. L. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med.* 1997. No 336. P.933-938.

27. Greer J. P., Arber D. A., Glader B. et al. (Ed.) Wintrobe's clinical hematology 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 2278 p.

28. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003. No 362. P.1255-1260.

29. Lefebvre P., Vecerman F., Sarokham B. et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin. *Cur Med Res Opin.* 2006. No 22. P.1929-1937.

30. Leyland-Jones B. Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003. No 4(8). P.459-460.

31. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W. 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-controlled trial. *J Clin*



Oncol 2001. No 19. P.2865-2874.

32. Ludwig H., van Bells S., Barret-Lee P. et al 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. 2004. No 40. P.2293-2306.

33. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. Cancer Statistics 2021. CA. Cancer J Clin. 2021. No 71. P. 7-33. <https://doi.org/10.3322/caas.21654>

34. Sinclair A., Busse L., Arnold G. et al. Epo receptor transcription is not elevated nor predictive of surface expression in human tumor cells. Proc Assoc Cancer Res. 2005. No 46. Abstract 5457.

35. Turner J., Parsi M., Badireddy M. (2020) Anemia. *StarPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>

36. Van der Meer P., Lipcic E., Henning R. H. et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2005. No 46. P.125-133.

37. Westenfelder C., Baranowski R. L. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. Kidney Int. 2000. No 58. P.647-657.

38. Yildirim-Kahriman S. Non-intrinsic cancer risk factors. Exp Oncol. 2021. No 43(4). P. 290-297. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol.43-no-4.16804>

Abstract. Results of medical and biological investigations about the erythropoietin (EPO) nature, regulation of its production and mechanisms of its action are observed. Modern data about the synthesis of EPO and expression of EPO-receptors in nervous and somatic tissues are suggested. The neurotropic, vasotropic, cardiotropic and other non-hemopoietic effects of EPO are described. The roles of EPO in tumor growing, experimental and clinical knowledge about the protective properties of EPO in pathology of nervous, cardiovascular and other systems are discussed. The anaemia at patients with tumoral diseases meets often enough already by the moment of statement of the diagnosis, and frequency of this complication increases in process chemo/radiotherapy even more. The anaemia is the independent negative factor of the forecast both for hematological, and for solid neoplasms. Application of EPO for patients with tumoral diseases is accompanied by augmentation of level of haemoglobin, reduction of requirement for replaceable hemotransfusions and life improvement of quality. EPO application according to the accepted indications for patients with neoplasias does not render negative influence on survival rate.

Key words: anaemia, anemia of malignant growth, blood, erythropoietin, survival rate.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Стаття відправлена: 17.10.2022 р.

© Борисенко Д.О., Майкут-Забродська І.М.,

Мельник У.І., Видиборець С.В.