

Strokovni prispevek/Professional article

NAŠE IZKUŠNJE PRI ZDRAVLJENJU ANEMIJE Z ERITROPOIETINOM PRI OTROKU Z RAKOM

ERYTHROPOIETIN TREATMENT FOR ANEMIA IN CHILDREN WITH CANCER - SINGLE CENTRE EXPERIENCES

Polona Mali, Lidija Kitanovski, Janez Jazbec, Jožica Anžič, Majda Benedik-Dolničar

Služba za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-12; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 43-6

Ključne besede: anemija; eritropoietin; rak; otrok

Izvleček – Izhodišča. Zdravljenje anemije, pogostega zapleta med zdravljenjem raka pri otrocih, je do sedaj potekalo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Številne raziskave po svetu poročajo o uspešni in varni uporabi rekombinantnega človeškega eritropoietina (EPO), ki pomembno zmanjša potrebo po transfuzijah. Odmerki EPO so različni, od 150 do 900 enot/kg telesne teže trikrat na teden. V zadnjem času je vse več poročil o enaki uspešnosti enkrat tedenskega odmerjanja, predlagani odmerki za otroke so od 450 do 600 enot/kg telesne teže.

Uspešnost in varnost enkrattedenskega odmerka EPO smo ocenjevali pri 8/10 naših bolnikov, ki smo jih zdravili s citostatiki zaradi solidnih tumorjev in neHodgkinovega limfoma. V prispevku želimo predstaviti naše enoletne izkušnje pri tem načinu zdravljenja anemije.

Bolniki in metode. Bolniki so prejeli EPO podkožno v odmerku 600 enot/kg telesne teže enkrat na teden. Redno smo spremljali vrednosti hemoglobina in beležili potrebe po transfuzijah koncentriranih eritrocitov pred zdravljenjem z EPO in med njim.

Rezultati. Pri 7/8 bolnikov smo ugotavljali ugoden odziv na EPO s postopnim povečevanjem koncentracije hemoglobina in zmanjšanjem potreb po transfuzijah koncentriranih eritrocitov. Pri 1 bolnici, ki je bila slabo odzivna na enkrattedenski odmerki EPO, smo ugoden odziv s povečanjem koncentracije hemoglobina dosegli po uvedbi dvakrattedenskega odmerka. Za EPO opisanih neželenih učinkov med zdravljenjem nismo ugotovili.

Zaključki. Naše izkušnje z EPO za zdravljenje anemije po intenzivnem zdravljenju s citostatiki so ugodne. Enkrattedensko dajanje EPO je otroku zelo prijazen in sprejemljiv način zdravljenja anemije.

Uvod

Anemija je pogost zaplet intenzivnega zdravljenja raka pri otroku s citostatiki, ki se jim lahko pridruži obsevanje z ionizirajočimi žarki in kirurški poseg (1). Nastane zaradi medsebojnega vpliva številnih dejavnikov, kot so toksičen učinek citostatikov na krvotvorne celice kostnega mozga, mehanizmov citokin-

Key words: anemia; erythropoietin; cancer; child

Abstract – Background. Anemia, a common complication during treatment of malignant disease in children, was frequently treated with red blood cell transfusions. Several studies have shown, that the introduction of recombinant human erythropoietin (rh EPO) for treating anemia in patients has been effective in reducing the need for transfusions. Variable doses of EPO from 150 to 900 IU/kg body weight have been used usually three times weekly. Recently some studies showed equally effective once weekly administration of EPO with proposed doses for children of 450 to 600 IU/kg body weight.

Efficacy and safety of once weekly EPO therapy was tested in 8/10 children treated in our Unit for solid tumors and non-Hodgkin's lymphoma. In this article we would like to present our one year experience with EPO treatment.

Patients and methods. Patients have subcutaneously received the EPO dose of 600 UI/kg body weight once weekly. Hemoglobin response and transfusion needs before and during treatment with EPO were analyzed.

Results. Response was seen in 7/8 of patient, with increased hemoglobin level and lower transfusion needs. Only one patient was poor responder at first, but responded perfect after twice weekly EPO application. No adverse reaction related to EPO therapy was observed.

Conclusions. Our experience with treating anemia in pediatric cancer patients who undergo intensive and aggressive chemotherapy treatment regimens are good and promising. Once weekly dosage regimen is child friendly and acceptable way of treating anemia.

skega delovanja na eritrocitno usmerjene razvojne stopnje krvotvornih matičnih celic kostnega mozga, zaradi hemolize, krvavitve, neustreznega odziva na eritropoietin (2-5). Bolniki s kliničnimi znaki anemije pogosto potrebujejo nadomeščanje eritrocitov s transfuzijami, pri katerih so možni številni zapleti in tveganje za prenos okužb (6, 7).

Uspešna uporaba človeškega rekombinantnega EPO pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ter bolnikih z drugimi kroničnimi boleznimi (pri revmatičnih boleznih, pri bolnikih z aidsom, po presaditvah kostnega mozga) je pripomogla k uspešni uporabi EPO tudi pri odraslih bolnikih z rakom (8-10). Številne raziskave uporabe EPO so pri odraslih bolnikih potrdile, da je EPO pomembno zmanjšal število transfuzij eritrocitov med zdravljenjem s citostatiki, pomembno izboljšal kakovost življenja bolnikov kot tudi pripomogel k večji uspešnosti zdravljenja nekaterih malignih bolezni (11-17). Od leta 1996 dalje je bilo objavljenih nekaj raziskav o uporabi EPO pri otrocih, zdravljenjih zaradi solidnih tumorjev in hematoloških boleznih. Večinoma so otroci za povečanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila transfuzij prejeli EPO trikrat na teden podkožno v odmerku 150-300 enot/kg telesne teže (18-21). V zadnjem času se pojavlja vse več poročil o enaki učinkovitosti EPO pri enkratredenskem odmerku 450-600 enot/kg telesne teže, zlasti pri odraslih. Pri otrocih prej opravljene raziskave to možnost omenjajo za nadaljnje raziskave, saj je tak način za otroke zelo primeren in zagotavlja boljše sodelovanje z bolnikom (21-24).

Bolniki in način zdravljenja

Bolniki

EPO smo uporabili pri 10 otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili v službi za hematologijo in onkologijo s cikličnim dajanjem citostatikov zaradi osteogenega sarkoma, ne-Hodgkinovega limfoma, rhabdomyosarkoma, Hodgkinove bolezni in nefroblastoma. Bolniki so preventivno redno prejeli trimetoprim-sulfametoksazol in občasno ali redno tudi granulopoeitin (G-CSF). V zdravljenje z EPO nismo vključili otrok z malignimi krvotvornimi boleznimi kot tudi ne otrok z bolezensko spremenjenim delovanjem ledvic, jeter, pljuč ali osrednjega živčevja.

Način zdravljenja z EPO

Bolniki so enkrat na teden prejeli podkožno odmerke epoetina beta (NeoRecormon, Hoffmann-La Roche), ki jim ga je vbrizgala medicinska sestra, bolnikovi starši ali pa bolnik sam po priučitvi na avtomatični aplikator (Reco-Pen istega proizvajalca). Enkratni odmerki EPO je bil 600 enot/kg bolnikove telesne teže, tedenski odmerki ni presežali 40.000 enot. Odmerka med zdravljenjem nismo spreminjali, samo da smo pri presežanju vrednosti koncentracije hemoglobina (Hb) prek 140 g/L naslednje odmerke EPO izpustili toliko časa, dokler se vrednost Hb ni zmanjšala pod 120 g/L.

Bolniki med EPO zdravljenjem pripravkov železa niso prejeli, razen če smo ugotovili pomanjkanje in slab odziv na EPO.

Klinično spremljanje bolnikov in laboratorijske preiskave

Vsakega bolnika, pri katerem smo se odločili za zdravljenje z EPO, smo klinično pregledali in opravili krvno sliko, določitev koncentracije feritina in železa v serumu in laboratorijske preiskave delovanja ledvic in jeter.

Krvno sliko smo pri bolnikih ponovili v prvih treh mesecih vsaj enkrat na teden, nato pa na daljše obdobje ob rednih kontrolah zaradi nadaljevanja zdravljenja s citostatiki ali ob drugih težavah. Ob kontrolah smo bolnike spraševali tudi glede subjektivnega počutja in možnih neželenih učinkov EPO, ki so najpogostejši: glavobol, zvišanje krvnega tlaka in lokalnega draženja na mestu vbrizgavanja EPO.

Uspešnost zdravljenja

Potrebe po transfuzijah pred in med zdravljenjem z EPO smo pri posameznem bolniku izrazili v številu enot transfuzij eri-

trocitov. Odločitev o uporabi transfuzije med zdravljenjem je bila odvisna od bolnikovih težav, največkrat pri vrednostih koncentracije Hb v krvi okrog 80 g/L, pri večjih vrednostih koncentracije Hb pa velikokrat pri bolnikih s pridruženim vročinskim stanjem.

Statistični postopki

Za statistično vrednotenje podatkov smo uporabili programski paket Excel Microsoft.

Rezultati

V enoletnem obdobju od decembra 2002 do decembra 2003 smo EPO uporabili pri 10 bolnikih. Iz raziskave smo izključili deklico z nefroblastomom in dekle s Hodgkinovo boleznijo, ker je zdravljenje z EPO trajalo manj kot načrtovanih 8 tednov, kar je po izkušnjah najkrajši opazovalni čas, potreben za ocenitev uspešnosti zdravljenja z EPO.

Značilnosti vseh bolnikov, zdravljenih z EPO, so v razpr. 1.

Razpr. 1. Značilnosti vseh bolnikov, zdravljenih z EPO.

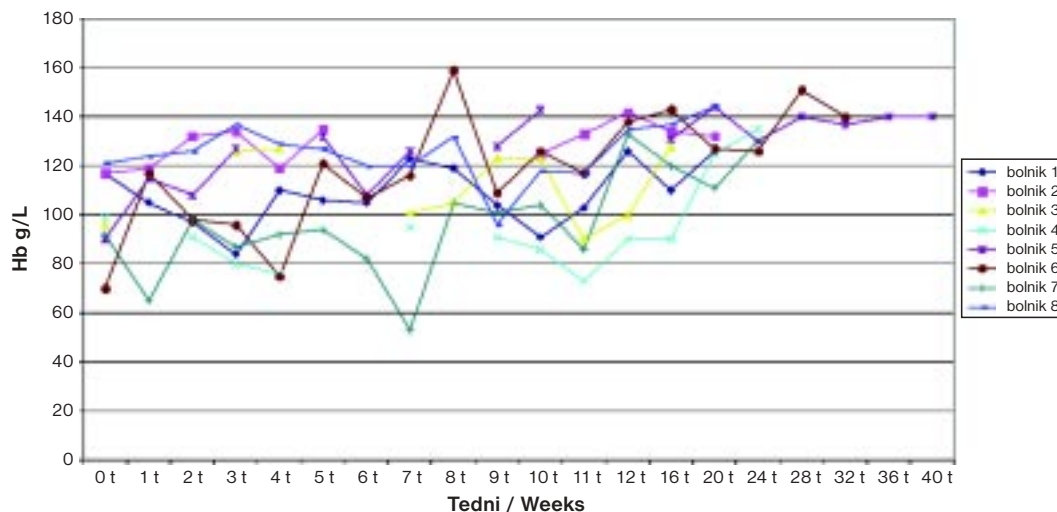
Table 1. Patients characteristics for all EPO treated patients.

Spol/ Sex	7 deklet (girls) / 1 fant (boy)	
Povprečna starost / Median age	15,7 leta / years (12,9 leta-18,2 leta)	
Diagnoza / Diagnosis	Osteogeni sarkom Ne-Hodgkinov limfom Rhabdomyosarkom	4 bolnice / patients 3 bolnice / patients 1 bolnik / patient
Povprečno trajanje zdravljenja z EPO Median duration of EPO treatment	5 mesecev / months	(3-11 mesecev / months)
Povprečna koncentracija hemoglobina ob začetku zdravljenja z EPO Median hemoglobin at the start of EPO treatment	100g/L	(70-121 g/L)
Povprečni Hb ob koncu zdravljenja z EPO Median hemoglobin at the end of EPO treatment	133g/L	(126-144 g/L)

Pri sedmih bolnikih smo zdravljenje z EPO začeli šele med potekom intenzivnega zdravljenja s citostatiki, ko so potrebovali večkratno zaporedno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov. Pri bolnici z zaporedno številko 1 (Sl. 1) z osteogenim sarkomom smo EPO uvedli že po 1. mesecu zdravljenja s citostatiki, ko so se vrednosti Hb zmanjšale pod 110 g/L. Med celotnim zdravljenjem bolezni transfuzij eritrocitov ni potrebovala. Bolnica z zaporedno številko 4 (Sl. 1) je med zdravljenjem z EPO še vedno potrebovala 5 enot transfuzij koncentriranih eritrocitov. Po izključitvi pomanjkanja železa, folne kisline in vitamina B12 je 2-krat tedensko dajanje 300 enot/kg TT (celokupni tedenski odmerki je bil tako enak) postopoma povečalo vrednost Hb. Gibanje vrednosti Hb pri vseh osmih bolnikih skupaj prikazuje slika 1.

Bolnice z zaporedno številko 1, 2, 3, 4 (vse bolnice z osteogenim sarkomom) so pred uvedbo zdravljenja z EPO potrebovale od 2-4 enote koncentriranih eritrocitov (skupaj 8 enot), bolnici s št. 5 in 6 (z ne-Hodgkinovim limfom) vsaka posamezno celo več kot 15 enot (septični zapleti, hude zavore kostnega mozga po večkrat spremenjenih shemah kemoterapije zaradi napredovanja bolezni). Po uvedbi EPO je nato bolnica št. 6 potrebovala 1 enoto eritrocitov, druga pa transfuzij eritrocitov po uvedbi EPO ni več potrebovala. V razpredelnic 2 so prikazane potrebe po transfuziji koncentriranih eritrocitov pred in med zdravljenjem z EPO pri vseh bolnikih.

Neželenih učinkov pri bolnikih nismo zabeležili, nekaj težav so imeli bolniki le pri pripravi injektorja.



Sl. 1. Krivulje gibanja vrednosti Hb pri vseh bolnikih med zdravljenjem z EPO.

Figure 1. Graph showing changes in Hb levels in all patients during treatment (weeks) with EPO.

Razpr. 2. Število enot koncentriranih eritrocitov pred in med zdravljenjem z EPO.

Table 2. Number of erythrocyte units before and during treatment with EPO.

	Število enot konc. eritrocitov pred EPO Number of erythrocyte units before EPO treatment	Število enot konc. eritrocitov med EPO Number of erythrocyte units during EPO treatment
Bolnica 1 / Patient 1	0	0
Bolnica 2 / Patient 2	2	0
Bolnica 3 / Patient 3	4	1
Bolnica 4 / Patient 4	2	5
Bolnica 5 / Patient 5	15	0
Bolnica 6 / Patient 6	15	1
Bolnica 7 / Patient 7	6	3
Bolnica 8 / Patient 8	4	2

Razpravljanje

Pri otrocih z rakom je doslej bilo na voljo le nekaj prospektivnih raziskav, ki so obravnavale bolnike z zavoro kostnega mozga po intenzivnem zdravljenju s citostatiki in s tem povezanimi potrebami po transfuzijah.

Dve ločeni pediatrični raziskavi sta vsaka pri 25 bolnikih s solidnimi tumorji pokazale, da 150 enot EPO/kg TT vbrizganega trikrat na teden, statistično pomembno zmanjša potrebo po transfuzijah pri skupini zdravljenih z EPO (25, 26). Bolonaki in sod. so preučevali učinek različnih odmerkov EPO pri 15 bolnikih s hematološkimi malignimi boleznimi. Odgovor s porastom Hb so dosegli pri 46% otrok z odmerkom EPO 150 enot/kg TT, pri 28% otrok z odmerkom 250 enot/kg TT, ter pri 25,5% bolnikih z odmerkom 400 enot/kg TT (19).

Glede na ugodna poročila o enaki učinkovitosti EPO pri enkrat tedenskem odmerku pri odraslih (27, 24) trenutno potekajo enake raziskave tudi pri otrocih. Že prejšnje raziskave so ugotovljale, da enotnega odmerka EPO ni mogoče podati, zato sta o verjetno pričakovani uspešnosti 600 enot/kg TT razpravljala že Feusner in Porter (26, 28, 29). Odmerek EPO 600 enot/dvakrat na teden pri 30 bolnikih z osteogenim sarkomom je po poročilu Wurniga pomembno zmanjšal potrebe po transfuzijah z 8,4 enote pri kontrolni skupini na 2,1 enoto pri skupini, zdravljeni z EPO (30). Bolnike so zdravili na enak način (Nemška Kooperativna raziskava za osteogene sarkome – COSS 96), kot jo uporabljamo za zdravljenje teh bolnikov pri nas. Naše izkušnje so podobne, čeprav smo pri treh bolnikih z osteogenim sarkomom upo-

rabili le 600 enot/kg TT enkrat na teden. Pri bolnici, ki je bila slabo odzivna na enkrat tedenski odmerek, se je kasneje izkazal prav način, uporabljen v tej raziskavi.

V nekaterih raziskavah so odmerki EPO povečali, če po 4 tednih uporabe ni bilo pričakovanega povečanja Hb. Nekateri avtorji so opozorili, da je lahko odziv na EPO tudi kasneje, okrog 8. tedna, zato se, če ni večjega znižanja Hb, lahko s povečanjem odmerka EPO počaka (19, 26, 30). Namen raziskovanja enkrat tedenskega odmerka je bil poleg dokaza o enaki učinkovitosti predvsem izboljšati bolnikovo sodelovanje

in spodbujanje k samodajanju. Pri otrocih je taka uporaba zelo pripravna in pomembna spodbuda tako za otroka kot za starše, saj je največ odklonilnosti in nesodelovanja povezanih prav s strahom pred pogostim zbadanjem.

Odločitev o nadomestnem zdravljenju s transfuzijo koncentrata eritrocitov pred in med zdravljenjem z EPO je v različnih državah različna. V Angliji se za nadomeščanje odločajo pri vrednostih Hb okrog 80 g/L, v Španiji in Franciji pri Hb 70 g/L, v Nemčiji pa celo pri vrednostih 60 g/L, medtem ko je v Italiji, Nizozemskem in Belgiji razpon vrednosti Hb od 55 do 80 g/L (31). Odločitev za transfuzijo koncentriranih eritrocitov je bila pri nas znotraj navedenih vrednosti največkrat okrog vrednosti Hb 80 g/L, razen v primerih, ko je bolnikovo splošno stanje zahtevalo nadomeščanje npr. ob sepsi, okužbi s hudo nevtropenijo, hudimi kliničnimi znaki anemije...

Zdravljenju z EPO so v prvih raziskavah obvezno dodali pripravke železa, saj so bili mnenja, da je le-to potrebno zaradi hitre izgradnje novih eritrocitov v procesu eritropoeze pod vplivom dodanega EPO (32). Številne raziskave o presnovi železa med tako pospešeno eritropoezo so pokazale, da je nujno potrebno oceniti zalogo železa v bolnikovem organizmu. Tako nekateri avtorji predlagajo, da je pri izhodiščnem feritinu pod 100 ng/mL potrebno takoj dodati železove pripravke. Za spremljanje funkcionalnega pomanjkanja železa med samim zdravljenjem pa naj bi bil dober kazalec določanje hipokromnih eritrocitov v krvni sliki (33, 34).

Neželeni učinki so pri zdravljenju z EPO izredno redki, v večjih raziskavah poročajo o posameznih primerih bolnikov s prehodnim, z zdravili obvladljivim zvišanim krvnim tlakom, nekaj lokalnimi draženji kože (rdečina, zbadanje, občutek toplote) na mestu podkožnega dajanja, medtem ko so bile možne globoke venske tromboze in epileptični krči, opisani pri odraslih bolnikih, izredno redki (19, 25, 26, 35, 36). Zaključek vseh raziskav tako pri odraslih kot pri otrocih je, da je zdravljenje z EPO varno tudi z našimi dosedanjimi izkušnjami.

Zaključki

Anemijo, ki nastane zaradi intenzivnega zdravljenja raka pri otroku, danes uspešno in varno preprečujemo in zdravimo z EPO, s čimer pomembno zmanjšamo potrebo po transfuziji koncentriranih eritrocitov.

Optimalnega odmerka EPO pri otroku kljub številnim raziskavam še niso določili, vendar novejšje raziskave tako pri odraslih

kot pri otrocih opisujejo enako učinkovitost otroku veliko bolj prijaznega enkratredenskega odmerjanja zdravila. Naše izkušnje z EPO v prvem letu njegove uporabe so spodbudne, za dejansko potrditev uspešnosti enkratredenskega odmerjanja 600 enot EPO/kg TT pri bolnikih s solidnimi in tudi krvotvornimi novotvorbami, je potrebna podrobnejša prospektivno načrtovana raziskava.

Literatura

- Johnson R, Roodman G. Haematologic manifestations of malignancy. *Dis Mon* 1989; 35: 726-68.
- Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966; 3: 351-1.
- Duhrsen U, Hosseld DK. Hematopoietic growth factors and the treatment of tumor-associated anemias. *Ann Hematol* 1994; 69: 213-21.
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 1990; 322: 1689-92.
- Corrazza F, Beguin Y, Bergmann P et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood* 1998; 92: 1793-98.
- Skilling J, Sridhar F, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 22-5.
- Mohandas K, Aledort L. Transfusions requirements, risks and costs for patients with malignancy. *Transfusion* 1995; 35: 427-30.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
- Pincus T, Olsen NJ, Russel IJ et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in reumatoid arthritis. *Am J Med* 1990; 89: 161-68.
- Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, Lönnquist B, Wennber L. Reduced blood transfusion requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomized, double blind study with high-dose erythropoietin. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 397-402.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercaemmen E, Rapoport B. 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; 19: 2865-74.
- Kasper C, Terhaar A, Fossa A, Welt A, Seeber S, Nowrousian MR. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related anaemia. *Eur J Haematol* 1997; 86: 251-6.
- Cascinu S, Fredeli A, DelFerm E, Luzi Fedelli S, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin associated anaemia: a randomised double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1058-62.
- Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type. Results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. Clin Oncol* 1998; 16: 3412-25.
- Tsukada M, Moshimatsu I, Nagahara T et al. Clinical application of recombinant human erythropoietin for treatments in patients with head and neck cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1993; 36: 52-6.
- Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Phys* 1993; 27: 1147-52.
- Shasha D. The negative impact of anemia on radiotherapy and chemoradiation outcomes. *Semin Hematol* 2001; 38: Suppl 7: 8-15.
- Nenadov Beck M, Beck D. Recombinant erythropoietin in acute chemotherapy - induced anemia of children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 17-21.
- Bolonaki I, Stiakaki E, Lydaki H, Dimitriou D, Kambourakis A, Kalmantis D, Kalmanti M. Treatment with recombinant human erythropoietin in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 111-21.
- Varan A, Büyükpamukçu M, Kutluk T, Akyüz C. Recombinant human erythropoietin treatment for chemotherapy related anemia in children. *Focus on Anaemia in cancer* 2001; 2: 44-5.
- Büyükpamukçu M, Varan, Kutluk T, Akyüz C. Is Epoetin Alfa a Treatment Option For Chemotherapy - Related Anemia in Children. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 455-8.
- Dunplay FR, Harrison BR, Dunleavy TL, Rodrigues JJ, Hilton JK, Boyd JH. Erythropoietin reduces anemia and transfusions. A randomized trial with or without erythropoietin during chemotherapy. *Cancer* 1999; 86: 1362-7.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients. Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-82.
- Cazzola M, Bequin Y, Kloczko J, Spicka I, Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Hematol* 2003; 122: 386-93.
- Leon P, Jimenez M, Barona P, Sierrasesumaga L. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 110-16.
- Porter JC, Leahey A, Polise K, Bunin G, Manno CS. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcoma: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996; 129: 656-60.
- McMahon PG, Vargas R, Ryan M et al. Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood* 1990; 76: 1718-22.
- Zoubek A, Kronberger M. Early epoetin alfa treatment in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 459-62.
- Feusner J, Hastings C. Recombinant human erythropoietin in pediatric oncology: A review. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 463-8.
- Wurnig C, Windhager R, Schwameis E, Kotz R, Zoubek A, Stockenhuber F, Kurz RW. Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind, randomized, Phase III study). *Transfusion* 1996; 36: 155-9.
- Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe; Results of a large, international survey. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 448-50.
- Henry DH, Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy induced anemia: results of double-blind and open-label follow-up studies. *Semin Oncol* 1994; 21: Suppl 3: 21-8.
- Spivak JL. The biology and clinical applications of recombinant erythropoietin. *Semin Oncol* 1998; 25: Suppl 7: 7-11.
- Maedougall JC, Cavill I, Hulme B et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ* 1992; 304: 225-6.
- Csaki C, Fenencz T, Schuler D, Borsij JD. Recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anaemia in children with malignant solid tumors. *Eur J Cancer* 1998; 34: 364-67.
- Porter JC. Erythropoietin use in pediatric oncology. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2002; 4: 20-5.