

文章编号:1003-6946(2018)03-0179-04

# 从妇科角度解读《肿瘤相关性贫血临床实践指南》 (2015 ~ 2016 版)

徐漫漫,姚书忠

(中山大学附属第一医院,广东 广州 510000)

中图分类号:R714.254

文献标志码:B

2015 年 11 月,中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会颁布了《肿瘤相关性贫血临床实践指南》(2015 ~ 2016 版)。这是自 2010 年以来,本指南更新的第 4 版,指南更新的过程也是中国医学界对肿瘤相关性贫血(cancer related anemia, CRA)认识逐渐加深、逐渐重视的过程。CRA 是指肿瘤患者在其疾病发展过程中以及治疗过程中发生的贫血,是恶性肿瘤常见的伴随疾病之一<sup>[1]</sup>。贫血也是妇科肿瘤常见的临床表现<sup>[2]</sup>,但国内外有关妇科 CRA 的研究尚不是很充分,从侧面上反映在妇科领域 CRA 须引起更多重视,本文试图通过相关文献从妇科角度解读本指南。

## 1 CRA 概况

欧洲及我国的 CRA 流行病学调查均显示,CRA 的发生率是很高的,欧洲为 53.7%<sup>[3]</sup>,我国为 60.83% (其中大部分为轻度贫血,占 40.84%,中度贫血 15.67%,重度贫血 3.47%,极重度贫血 0.84%)<sup>[1]</sup>,但相当一部分贫血患者未得到相应治疗,欧洲的数据是仅有 38.8% 的患者得到抗贫血的治疗<sup>[3]</sup>。提示我们对 CRA 应更加重视。目前,国内外尚无有关妇科 CRA 的大型流行病学调查。小范围的研究主要集中在宫颈癌。孙芳琴等<sup>[4]</sup>曾报道 322 例宫颈癌中有 85% (276/322) 的患者血红蛋白(Hb)水平 < 120 g/L,多数为小细胞低色素性贫血,其中 32.3% (104/322) Hb 水平 < 80 g/L。胡黎娅等<sup>[5]</sup>报道云南省肿瘤医院 92 例宫颈癌治疗前贫血(Hb < 110 g/L)的发生率为 21.7%,而治疗后其比率达到了 50%,作者分析云南多数人生活在海拔 1000 ~ 2000 米范围,基础血红蛋白值较高,实际贫血发生率可能更高。Li 等<sup>[6]</sup>报道北京大学人民医院 380 例早期宫颈鳞癌(I A ~ II B 期)中 35.3% (134/380) 术前 Hb 水平 < 120 g/L。对中晚期宫颈癌,赵晶等的研究中 57.8% (59/114) 的患者 Hb 水平 < 120 g/L<sup>[7]</sup>。Altman 等<sup>[8]</sup>报道 216 例 III ~ IV 期卵巢癌患者在围化疗期、围手术期及整个初始治疗期贫血(Hb < 120 g/L)发生率达到了 88%、81%、

95%,其中重度贫血(Hb < 80 g/L)分别为 9%、22%、26%<sup>[8]</sup>。CRA 可能在治疗前就已存在,也可能继发于抗肿瘤治疗。妇科恶性肿瘤的治疗包括手术、放疗、化疗等,而不管是单一治疗或综合治疗,均可能因术中失血或骨髓抑制等原因使患者贫血雪上加霜或贫血发生率增加。在接受化疗的妇科恶性肿瘤患者中,贫血发生率达 67% ~ 81% (采用含铂方案)或 47% ~ 89% (采用不含铂方案)<sup>[2]</sup>。而多个研究发现行同期放化疗的宫颈癌患者超过一半合并贫血<sup>[9,10]</sup>。虽然各个研究贫血的发生率不尽相同,但总体而言,不管是治疗前还是治疗期间,贫血的发生率是相当高的,也就是说,在妇科肿瘤的诊疗中,CRA 是一个不容忽视的问题。

## 2 CRA 的诊断及病情评估

贫血是指外周血中单位容积内红细胞数(RBC)减少或 Hb 浓度减低,致使机体不能对周围组织细胞充分供氧<sup>[1]</sup>。CRA 的病情评估包括贫血原因的分析及严重程度评估。对于贫血的诊断分级标准,国际上主要采用美国国立癌症研究所(NCI)版和世界卫生组织(WHO)版,国内中华血液学会于 2004、2009 年发布了贫血诊断标准(表 1)<sup>[1,11]</sup>。指南及多数相关文献基本上采用 NCI 分级方式。

表 1 CRA 严重程度分级(g/L)

	血红蛋白 <sup>①</sup>	血红蛋白 <sup>②</sup>	血红蛋白 <sup>③</sup>
0 级(正常)	正常值	≥110	正常值
1 级(轻度)	100 ~ < 正常值	95 ~ < 110	90 ~ < 正常值
2 级(中度)	80 ~ < 100	80 ~ 95	60 ~ < 90
3 级(重度)	65 ~ < 80	65 ~ < 80	30 ~ < 60
4 级(极重度)	< 65	< 65	< 30

①为美国国立癌症研究所标准;②为世界卫生组织标准;③中国标准。正常值男性为 > 120 g/L,女性 > 110 g/L

CRA 原因的判断是选择正确治疗方式的基础。CRA 按形成原因可分为两类:非化疗相关肿瘤相关性

通讯作者:姚书忠, E-mail: yszlfy@163.com

贫血和化疗相关肿瘤相关性贫血 (chemotherapy induced anemia, CIA)。肿瘤本身的生长及肿瘤相关的出血,肿瘤侵犯骨髓,肿瘤引起的营养不良,铁代谢异常,肾脏功能损伤以及肿瘤相关的各细胞因子对骨髓造血功能的影响都会引起肿瘤相关性贫血<sup>[1]</sup>。阴道流血是宫颈癌、子宫内膜癌常见的临床症状,出血量达到一定程度贫血在所难免,部分患者甚至出现阴道大量流血而短时间内导致重度、极重度贫血。卵巢癌患者虽然极少出现出血症状,但大部分发现时已是中晚期,除了肿瘤本身生长可导致贫血,常常合并营养不良进而引起造血材料不足导致贫血,而中晚期卵巢癌的肿瘤细胞减灭术手术范围广、难度大,术中失血问题不容忽视。放疗是妇科肿瘤主要的治疗方式之一,而妇科肿瘤的放疗野范围主要包括盆腔,盆腔髂骨是成人造血的重要部位,放疗对髂骨的损伤影响其造血功能从而导致贫血。骨髓抑制是化疗最为常见的副反应,临床上,很多妇科医生对化疗后白细胞、粒细胞减少非常重视,却常常忽略化疗相关性贫血,未积极采用抗贫血治疗。除了骨髓抑制,妇科肿瘤的化疗方案基本上是以铂类为基础的方案,铂类化疗药特别顺铂较突出的一个副反应就是肾损害,肾脏的损伤将导致内源性 EPO 减少而引起贫血,这也是妇科 CRA 发生率较高的一个重要因素。

### 3 妇科 CRA 的治疗

CRA 的治疗主要包括输血治疗、促红细胞生成素类药物的应用和补铁治疗。妇科 CRA 与其他肿瘤相关的 CRA 治疗原则是一致的。

3.1 输血治疗 多年来,输注全血或红细胞是治疗肿瘤相关性贫血的主要方式,其优点是起效快,可用于促红细胞生成素 (EPO) 无效的患者。然而,输血治疗的缺点也比较多,过敏性反应、急性溶血反应、同种异体免疫反应、血量超常和非心源性肺水肿、病毒感染等等<sup>[1]</sup>,特别是我国为肝炎高发区,输血后肝炎问题尤为严峻,也是基于这个问题,我国 EPO 使用的推荐等级应比欧美国家高。目前,输血是否影响肿瘤预后也尚有争议。因此,指南推荐,在 CRA 患者的 Hb 水平明显下降至 70 g/L 或 80 g/L 之前,原则上不考虑输血治疗。而当 Hb < 60 g/L 或临床需紧急纠正缺氧状态时 (如宫颈癌、子宫内膜癌大出血时),或对 EPO 无效的慢性症状性贫血以及在没有时间和机会接受 EPO 治疗的严重贫血 (如妇科肿瘤治疗前发现重度贫血,需尽快手术或放化疗以控制肿瘤) 可考虑输血治疗<sup>[1]</sup>。无症状输血的目标值是 70 ~ 90 g/L,有症状输血的目标是纠正血流动力学不稳定或维持 80 ~ 100 g/L 避免心动过速、呼吸急促、体位性低血压症状

或在急性冠脉综合征或急性心肌梗死情况下维持 > 100 g/L<sup>[1]</sup>。

3.2 促红细胞生成素类药物的应用 EPO 从上世纪 90 年代初已成为治疗 CRA 的重要方法之一,能明显降低输血需求,从而减少输血相关的副反应或并发症,可显著改善生活质量,使用方便,耐受性好<sup>[1]</sup>。但 EPO 对于肿瘤细胞的刺激问题、对生存影响的问题及血栓风险等问题尚存在一定争议。新版指南对这些热点问题均进行了详细的更新与讨论。

3.2.1 使用 EPO 的注意事项 对 CRA 患者使用 EPO 首先要明确的一点是,实体肿瘤由于肿瘤本身生长引起的贫血不适用于 EPO。而 CIA 患者除非有输血指征考虑输血或对 EPO 无效,否则一般推荐使用 EPO 药物进行治疗<sup>[1]</sup>。另外,使用 EPO 时应注意缺铁状态的评估及适当的补铁治疗,对于绝对性铁缺乏的患者,不纠正缺铁状态将导致造血原料缺乏,需先补铁,再进行 EPO 治疗。

3.2.2 EPO 使用方法 EPO 使用方法及剂量推荐为 150 U/kg 或 10000 U 每周 3 次,或 36000 U 每周 1 次皮下注射,4 ~ 6 周 1 疗程,视机体反应情况 (Hb 上升  $\geq$  10 g/L 或维持基线或持续下降) 决定是否维持治疗或加量或输血治疗,并适时终止治疗<sup>[1]</sup>。

3.2.3 EPO 治疗 CIA 的 Hb 初始值和目标值的问题

从表 2 可以看出美国血液学会和美国临床肿瘤学会、美国国立综合癌症网络、欧洲癌症治疗研究组织、欧洲肿瘤内科学会对于 EPO 治疗 CIA 的 Hb 初始值以及目标值并没有完全统一,EPO 治疗 CIA 的 Hb 初始值波动于 90 ~ 110 g/L,目标值维持在 100 ~ 120 g/L。

表 2 国外指南对于促红细胞生成素类药物 (ESAs) 治疗 CIA 的血红蛋白 (Hb) 初始值和目标值的推荐

	Hb 初始值	Hb 目标值	铁剂补充
ASCO/ASH	$\leq$ 100 g/L	维持在 120 g/L	需要纠正铁缺乏。必要时使用静脉铁剂来减少 ESA 的使用
NCCN	$\leq$ 110 g/L	维持在 100 ~ 120 g/L	使用口服或者静脉铁剂。如果使用 ESA, 则补充静脉铁剂
EORTC	90 ~ 100 g/L	维持在 120 g/L	需要使用口服或者静脉铁剂来纠正铁缺乏
ESMO	$\leq$ 100 g/L	不应超过 120 g/L	需要纠正铁缺乏

ASCO/ASH 为美国血液学会和美国临床肿瘤学会; NCCN 为美国国立综合癌症网络; EORTC 为欧洲癌症治疗研究组织; ESMO 为欧洲肿瘤内科学会; Hb 为血红蛋白

结合中国国情并经过中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤相关性贫血专家委员会的讨论,本指南推荐 EPO 治疗 CIA 的 Hb 初始值  $\leq$  100 g/L,目标值为 110 ~

120 g/L。如果超过 120 g/L,则需要根据患者的个体情况减少 EPO 剂量或者停止使用 EPO,见表 2。而原则上,Hb 低于 80 g/L 时,不建议肿瘤患者进行化疗治疗<sup>[1]</sup>。值得注意的是,无论是美国还是欧洲的指南,均表示在 EPO 治疗 CIA 的同时需要纠正铁缺乏。

**3.3 补铁治疗** 对 CRA 患者应评估其缺铁状态。可通过血常规、血清铁、铁蛋白及转铁蛋白饱和度检查了解患者的缺铁情况。对绝对性铁缺乏者必须补铁,功能性铁缺乏者考虑补铁。值得注意的是,持续使用促红细胞生成素类物质(ESAs)的患者,因储备铁的持续动员往往会导致功能性铁缺乏,应适当补充<sup>[1]</sup>。补铁治疗包括口服补铁和静脉补铁。口服补铁的优点是使用方便,但其吸收率仅约 10% 且胃肠道刺激症状比较严重;静脉补铁优点是起效快,能被人体完全吸收,无胃肠道刺激症状,缺点是需注射使用相对麻烦<sup>[1]</sup>。目前临床上最常用的静脉铁剂是蔗糖铁,其不良事件发生率要低于静脉用右旋糖酐铁。有研究表明,对进行同期放化疗的宫颈癌患者补充静脉铁剂能有效预防贫血的发生或加重,减少输血的概率及输血量<sup>[12]</sup>。

#### 4 热点问题及讨论

**4.1 CRA 对预后的影响** CRA 不仅可以引起疲乏、嗜睡、虚弱、呼吸困难等而影响患者的生活质量<sup>[13]</sup>,且与肿瘤的不良预后相关<sup>[14]</sup>,有关宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌的相关研究也得出相似的结论<sup>[15-18]</sup>。在 Li 等<sup>[6]</sup>的研究中对 380 例早期宫颈鳞癌的生存分析显示贫血组的 OS 显著低于非贫血组( $HR$  2.2, 95% CI 1.375 ~ 3.521,  $P=0.001$ ),回归分析显示术前 Hb 水平 < 120 g/L 是独立的预后危险因素。Dunst 等<sup>[19]</sup>报道了 87 例行放射治疗的中晚期宫颈癌患者,治疗前及治疗中贫血(放疗量为 19.8 Gy 时)明显与预后相关,特别是放疗量达 19.8 Gy 时,Hb > 130 g/L 组、Hb 110 ~ 130 g/L 组、Hb < 110 g/L 组的 3 年放疗局部失败率分别为 6%、15%、47%,3 年 OS 为 79% vs 64% vs 32%,且多因素分析显示治疗中贫血为预后独立因素<sup>[19]</sup>。2001 年美国癌症协会也报道了有关贫血与宫颈癌同期放化疗反应率的研究,显示最低 Hb 水平是放化疗失败的最强预测指标( $RR=1.92$ ,  $P=0.015$ ),多因素分析也显示这是预测放化疗反应率的唯一指标,只有放化疗期间最低 Hb 水平 > 11 g/dL 的患者达到临床完全缓解的机会超过 90%<sup>[20]</sup>。目前对贫血与肿瘤不良预后的关系有两个假说,第 1 个是贫血导致肿瘤乏氧从而使其对放疗不敏感;第 2 个假说是贫血引起肿瘤基因组学改变使肿瘤演变为侵袭性更强的表型<sup>[21]</sup>。治疗前的贫血也常常与肿瘤体积大、分化程度差、FIGO 分期偏晚、淋巴脉管浸润等多个肿瘤高

危因素相关<sup>[21-23]</sup>,因此也有研究认为贫血不是影响宫颈癌放疗或放化疗效果的独立因素,而是跟其他高危因素如肿瘤体积大相关<sup>[21]</sup>。

**4.2 ESAs 对癌症生存率的影响及血栓风险** EPO 治疗 CRA 是否会加速肿瘤生长、缩短患者生存一直备受关注,其中的争论由来已久。2009 年 Bohlius 等<sup>[24]</sup>发表在 *Lancet* 上的荟萃分析表明 EPO 治疗缩短了患者的总体生存时间和无进展生存时间,促进肿瘤进展。同期 Ludwig 等<sup>[25]</sup>在 JCO 的荟萃分析却表明 EPO 治疗不会对总生存时间和无进展生存产生影响<sup>[25]</sup>。新版指南加入了 EPO-ANE-3010 研究内容进一步探讨该问题。

EPO-ANE-3010 是近年来关于 ESA 使用于乳腺癌合并贫血患者的规模最大、时间跨度最长的前瞻性研究<sup>[1]</sup>。8 年间,共有 19 个国家,2098 例乳腺癌患者参与此临床试验。本研究指出,EPO 可以显著降低血液输注,但有轻微的血栓发生率的增加。虽然似乎有个别患者在使用了红细胞生成素(epoetin alfa, EPO)治疗贫血后,有加速肿瘤生长的迹象,但从统计上来说,实验组和对照组的肿瘤进展时间(PFS)和总体生存时间(OS)差异无统计学意义<sup>[1,26]</sup>。这些结果与 Ludwig 等的研究相似。

妇科肿瘤方面,2011 年 Blohmer 等<sup>[27]</sup>在 JCO 发表了一项有关 EPO 应用于宫颈癌术后辅助放化疗患者的三期临床试验,结果显示,放化疗 + EPO 组和不加 EPO 组的 5 年 PFS 分别为 78% 和 70% ( $HR$  0.66, 95% CI 0.39 ~ 1.12,  $P=0.06$ ),两组 OS 相似( $HR$  0.88, 95% CI 0.51 ~ 1.50,  $P=0.63$ ),血栓发生率相当,约 2%。表明 EPO 既不影响 PFS 和 OS,也不增加血栓事件的发生率。Westin 等<sup>[28]</sup>报道,在卵巢癌患者中使用人重组红细胞生成素(r-HuEPO)治疗 CIA 并不会增加深静脉血栓的风险,实验组与对照组深静脉血栓的发生率分别为 6.7% vs 5.1%,  $P=0.60$ ,  $OR$  值 1.31(95% CI 0.48 ~ 3.55),校正  $OR$  值 1.35(95% CI 0.49 ~ 3.75)。

虽然目前有限的资料并未证实 EPO 会增加妇科 CRA 患者的血栓风险,但可能因为研究范围、例数较少而影响结果的可靠性、适用性。在临床实际治疗过程中,医生需要对 EPO 给患者带来的获益以及风险进行权衡。将 Hb 靶目标值控制在合适范围,注意监控 Hb 和红细胞比容,在有效提升红细胞的前提下使用相对保守的药量,在可能的情况下,既要减少患者的输血,也要避免血栓事件的发生。

#### 5 结语

虽然 CRA 是妇科肿瘤的常见的并发症,但目

前国内的相关研究非常有限。我国幅员广阔,地区的经济水平与医疗条件均发展不平衡,不同级别医疗单位设备条件以及药物的可及性均存在不同程度的差异,临床上很多妇科医生对 CRA 了解不够深入、不够重视,从而使相当一部分的 CRA 患者未能得到积极治疗,因此,应加强 CRA 规范诊疗的教育和推广,让大家都知道“有法可依”。而更多的研究有待进一步开展,以期指南有更多我们中国的数据。

### 参 考 文 献

- [1] 马 军,王杰军,张 力,等. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015 ~ 2016 版) [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35 ( 11 ): 921 - 930.
- [2] Campos S. The impact of anemia and its treatment on patients with gynecologic malignancies [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29 ( 3 ): 7 - 12.
- [3] Ludwig H, Van Belle S, Barrett-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 [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40 ( 15 ): 2293 - 2306.
- [4] 孙芳琴,张 博,曹丽丽,等. 宫颈癌患者补充铁元素的临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15 ( 3 ): 396 - 397.
- [5] 胡黎娅,蒋玉娥,刘 恺. 5 种癌症患者癌性贫血分析 [J]. 医学检验与临床, 2015, 26 ( 6 ): 8 - 10.
- [6] Li X, Tan C, Zhang W, et al. Correlation between platelet and hemoglobin levels and pathological characteristics and prognosis of early-stage squamous cervical carcinoma [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 16 ( 21 ): 3921 - 3918.
- [7] 赵 晶,王志宇,商文清. 血红蛋白浓度对中晚期宫颈癌放疗效果的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2005, 34 ( 5 ): 478 - 479.
- [8] Altman AD, Liu XQ, Nelson G, et al. The effects of anemia and blood transfusion on patients with stage III ~ IV ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23 ( 9 ): 1569 - 1576.
- [9] Kim YT, Kim SW, Yoon BS, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105 ( 1 ): 199 - 204.
- [10] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 1999, 15, 340 ( 15 ): 1154 - 1161.
- [11] 张之南,沈 悌 主编. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 5 - 6.
- [12] Kim YT, Kim SW, Yoon BS, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105 ( 1 ): 199 - 204.
- [13] Case AS, Rocconi RP, Kilgore LC, et al. Effectiveness of darbepoetin alfa versus epoetin alfa for the treatment of chemotherapy induced anemia in patients with gynecologic malignancies [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101 ( 3 ): 499 - 502.
- [14] Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63 ( 1 ): 25 - 36.
- [15] Mundt AJ, Connell PP, Campbell T, et al. Race and clinical outcome in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 71 ( 2 ): 151 - 158.
- [16] Tamussino KF, Gücer F, Reich O, et al. Pretreatment hemoglobin, platelet count, and prognosis in endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, 11 ( 3 ): 236 - 240.
- [17] Obermair A, Handisurya A, Kaider A, et al. The relationship of pre-treatment serum hemoglobin level to the survival of epithelial ovarian carcinoma patients: a prospective review [J]. *Cancer*, 1998, 15, 83 ( 4 ): 726 - 731.
- [18] Li AJ, Madden AC, Cass I, et al. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92 ( 1 ): 211 - 214.
- [19] Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56 ( 3 ): 778 - 787.
- [20] Obermair A, Cheuk R, Horwood K, et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results [J]. *Cancer*, 2001, 92 ( 4 ): 903 - 908.
- [21] Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, et al. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated [J]? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91 ( 1 ): 196 - 205.
- [22] Tamussino KF, Gücer F, Reich O, et al. Pretreatment hemoglobin, platelet count, and prognosis in endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, 11 ( 3 ): 236 - 240.
- [23] Chen Y, Zhang L, Liu WX, et al. Prognostic significance of preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in Chinese women with epithelial ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16 ( 3 ): 933 - 939.
- [24] Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2009, 373 ( 9674 ): 1532 - 1542.
- [25] Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 ( 17 ): 2838 - 2847.
- [26] Raritan NJ. Data from EPO-ANE - 3010 study evaluating epoetin alfa presented at San Antonio Breast Cancer Symposium [EB/OL]. (2014 - 12 - 12). <http://www.prnewswire.com/news-releases/data-from-epo-ane-3010-study-evaluating-epoetin-alfa-presented-at-san-antonio-breast-cancer-symposium-300009108.html>.
- [27] Blohmer JU, Paepke S, Sehouli J, et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 ( 28 ): 3791 - 3797.
- [28] Westin SN, Skinner EN, Jonsson Funk M, et al. Incidence of symptomatic deep venous thrombosis with epoetin alfa or darbepoetin alfa treatment of anemia in patients with ovarian or primary peritoneal cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105 ( 2 ): 414 - 417.

(收稿日期: 2018-02-02)