

中国肿瘤相关性贫血发生率及治疗现状的流行病学调查研究

宋正波¹, 陆舜², 冯继锋³, 徐建明⁴, 刘云鹏⁵, 刘巍⁶, 张为民⁷, 张力⁸, 黄诚⁹, 罗素霞¹⁰, 张沂平¹, 朱军⁶, 王杰军¹¹

(1. 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2. 上海交通大学附属胸科医院, 上海 200240; 3. 江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 310009; 4. 解放军 307 医院, 北京 100071; 5. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001; 6. 北京大学肿瘤医院, 北京 102206; 7. 广州军区总医院, 广东 广州 510010; 8. 中山大学肿瘤医院, 广东 广州 510060; 9. 福建省肿瘤医院, 福建 福州 350011; 10. 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450008; 11. 海军军医大学附属长征医院, 上海 200003)

摘要: [目的] 调查中国恶性肿瘤患者的贫血发生率及贫血治疗状况。[方法] 对全国 97 家医院成年恶性肿瘤患者进行开放性、多中心、单次探访、非干预性的横断面调查。通过回顾患者病史, 填写贫血调查表格, 收集相关数据, 如肿瘤类型、疾病分期、肿瘤治疗情况等。根据美国国立癌症研究所(NCI)的贫血分级标准将血红蛋白水平分为 5 级, 以评估贫血的严重程度。[结果] 共纳入来自全国 97 家医院的 7324 例有效病例, 患者平均血红蛋白(Hb)为 (114.36 ± 19.60) g/L, 贫血发生率为 49.24%(3606/7324), 其中 1 级贫血 28.84%, 2 级贫血 15.91%, 3 级贫血 3.66%, 4 级贫血 0.83%。不同肿瘤类型中, 泌尿系统肿瘤伴贫血发生率最高(62.89%), 其次是妇科肿瘤(60.32%) 和胃肠道肿瘤(51.13%)。在贫血患者中, 高达 92.84% 未给予任何纠正贫血的措施和治疗; 接受贫血治疗的患者中, 促红细胞生成素(EPO)治疗的比例为 44.96%, 输血治疗的比例为 31.39%, 铁剂治疗的比例为 6.59%。[结论] 目前国内肿瘤相关性贫血发生率较高, 但相应的贫血治疗率极低, 应加强肿瘤患者的贫血管理。

关键词: 肿瘤相关性贫血; 发生率; 治疗; 中国

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2019)09-0718-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.09.A014

Prevalence and Treatment of Cancer-related Anemia: A Nationwide Survey in China

SONG Zheng-bo¹, LU Shun², FENG Ji-feng³, XU Jian-ming⁴, LIU Yun-peng⁵, LIU Wei⁶, ZHANG Wei-min⁷, ZHANG Li⁸, HUANG Cheng⁹, LUO Su-xia¹⁰, Zhang Yi-ping¹, ZHU Jun⁶, WANG Jie-jun¹¹

(1. Institute of Cancer and Basic Medicine (ICBM), Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China; 3. Jiangsu Cancer Hospital, Hangzhou 310009, China; 4. 307 Hospital of the Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China; 5. The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 6. Cancer Hospital Affiliated Peking University, Beijing 102206, China; 7. The General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China; 8. Sun-Yat-sen University Cancer Centre, Guangzhou, 510060, China; 9. Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350011, China; 10. Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008 China; 11. Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prevalence and treatment of cancer-related anemia(CRA) in China. [Methods] An open-ended, multi-center, single-visit, non-interventional, cross-sectional study about CRA was undertaken in 97 hospitals in China during April to July 2012. [Results] A total of 7324 evaluable patients were recruited from 97 hospitals in China. Median hemoglobin (Hb) of all patients was (114.36 ± 19.60) g/L. CRA occurred in 3606 patients(49.24%), including 2112 cases of mild anemia(28.84%), 1165 cases of moderate anemia (15.91%), 268 cases of severe anemia (3.66%), and 61 cases of life-threatening anemia(0.83%). Patients with urogenital cancer had the highest rate of CRA(62.89%), followed by patients with gynecological(60.32%) and gastrointestinal cancers(51.13%). As high as 92.84% of the patients with CRA did not receive any anemia treatment. Of the 258 patients with CRA who did receive anemia treatment, 44.96% received erythropoietin (EPO), 31.39% had a blood transfusion, 6.59% had iron supplement. [Conclusion] The survey demonstrates that CRA is frequently observed in Chinese cancer patients, and a large amount of patients do not receive treatment for anemia, suggesting that CRA management must be improved among cancer patients.

Key words: cancer-related anemia; prevalence; treatment; China

收稿日期: 2019-06-09; 修回日期: 2019-08-05

通信作者: 王杰军, E-mail: wangjie58@163.com

在全球范围内,恶性肿瘤是威胁公众健康的主要疾病之一,是我国目前死亡率较高的疾病之一^[1]。肿瘤相关性贫血(cancer related anemia,CRA)是恶性肿瘤常见的伴随疾病^[2],恶性肿瘤患者发生贫血比例较高,在淋巴瘤、肺癌、妇科肿瘤以及生殖系统肿瘤中约为60%^[3]。

肿瘤相关性贫血是指患者在肿瘤发展及治疗过程中发生的贫血。肿瘤相关性贫血可引起多种临床症状,严重降低患者生活质量,并影响患者对放疗的耐受性,使肿瘤组织对放化疗的敏感性下降^[4]。肿瘤相关性贫血不仅影响生活质量,而且降低患者的生存时间,是独立于放化疗之外的肿瘤患者生存的危险因素^[5]。肿瘤相关性贫血已逐步成为影响恶性肿瘤患者重要的临床问题,逐步引起了临床关注。

引起肿瘤相关性贫血的原因是多方面的,包括肿瘤本身、营养状况以及肿瘤患者接受的抗肿瘤治疗等。骨髓抑制是肿瘤放化疗常见不良反应,细胞毒性药物尤其是铂类药物的广泛使用是肿瘤相关性贫血的一个重要因素。从病理生理学的角度来看,肿瘤相关性贫血可以由红细胞生成减少、红细胞破坏过多、失血等综合因素导致,以及其它复杂原因如进食量少、铁剂摄入不足等导致。

目前国际上已有一些针对肿瘤相关性贫血的流行病学调查^[6-7],但国内尚缺乏全国性调查数据。尽管国外相关临床治疗指南可供参考,但由于地域、种族差异,了解中国肿瘤患者的调查数据,才能有效地指导临床实践。基于上述原因,本研究在全国各省市具有肿瘤诊疗资质的各级医院通过横断面调查的方式,了解中国肿瘤患者肿瘤相关性贫血的基本情况,旨在为今后肿瘤相关性贫血的临床实践和用药策略提供有力佐证,同时为建立我国肿瘤相关性贫血资料数据库及系列前瞻性研究的开展做准备。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为开放性、多中心、单次探访、非干预性的横断面调查,于2012年4月至2012年7月底进行,分析恶性实体瘤患者的贫血发生率及治疗情况。

1.2 病例收集

数据及资料采集在全国97家具有肿瘤诊疗资质各级医院完成。纳入患者均为实体肿瘤患者,在经培训过的研究人员协助下,完成问卷调查。问卷调查包含以下资料:人口学资料(如年龄、民族、婚姻、文化程度等)、肿瘤类型、疾病分期、抗肿瘤治疗措施、纠正贫血治疗方式等。在调查前,对参与研究人员进行方案介绍和操作培训。所有标本检测均在各研究中心的实验室独立完成,检测项目包括血常规、肝功能等指标。所有进行检测的实验室均提前完成了检测指标的标准化。

1.3 贫血分级

根据美国国立癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)及我国血液学专业制定的贫血分级标准^[3],将男性血红蛋白(hemoglobin,Hb)值 $<120.0\text{g/L}$ 、女性Hb值 $<110.0\text{g/L}$ 定义为贫血。依据NCI标准,根据Hb值将贫血严重程度分为5级:0级,Hb在正常范围;1级(轻度贫血), $100\text{g/L}\sim$ 正常值;2级(中度贫血), $80\sim 100\text{g/L}$;3级(重度贫血), $65\sim 80\text{g/L}$;4级(极重度贫血), $<65\text{g/L}$ 。

1.4 统计学处理

应用SPSS 16.0统计软件分析肿瘤患者贫血发生率以及不同性别、肿瘤类型、抗肿瘤治疗、纠正贫血治疗对中国实体瘤相关性贫血发生率的影响。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

本研究共纳入7324例恶性实体瘤患者。男女比例、年龄分布、肿瘤类型、肿瘤分期、抗肿瘤治疗等一般特征详见表1(Table 1)。

2.2 贫血发生率

所有患者的平均Hb为 $(114.36\pm 19.60)\text{g/L}$,贫血总体发生率为49.24%(3606/7324),其中轻度贫血28.84%,中度贫血15.91%,重度贫血3.66%,极重度贫血0.83%(Table 2)。

2.3 不同肿瘤分期的贫血分布

无论哪一期肿瘤,各级贫血的分布情况均是递减的。I~IV期均以1级贫血为主,其中IV期肿瘤患

Table 1 Demographic characteristics of the study population (N=7324)

Parameters	Number (%)
Gender	
Male	4139(56.51)
Female	3185(43.49)
Age(years)	
>60	3217(43.92)
≤60	4107(56.08)
Tumor type	
Lung	1949(26.61)
Breast	834(11.39)
Gastrointestinal	2613(35.68)
Head and neck	606(8.27)
Gynecological	310(4.23)
Urogenital	97(1.32)
Central nervous system	176(2.40)
Others	739(10.09)
Tumor stage*	
I	182(3.70)
II	463(9.42)
III	787(16.01)
IV	3485(70.87)
Treatment at the survey time	
Chemotherapy	5413(73.91)
Radiotherapy	637(8.70)
Combined treatment	119(1.62)
No	1155(15.78)

Note: *:4917 patients were with stage information at survey.

Table 3 Frequency of cancer-related anemia in different stages of carcinomas[n(%)]

Tumor stage	Grade of anemia				
	0	1	2	3	4
I	130(71.43)	43(23.63)	8(4.40)	1(0.55)	0(0)
II	275(59.40)	123(26.57)	60(12.96)	3(0.65)	2(0.43)
III	416(52.86)	223(28.34)	124(15.76)	21(2.67)	3(0.38)
IV	1685(48.35)	1061(30.44)	555(15.93)	152(4.36)	32(0.92)

Table 4 Frequency of cancer-related anemia in different types of carcinomas[n(%)]

Tumor type	Grade of anemia				
	0	1	2	3	4
Lung	961(49.31)	623(31.97)	283(14.52)	75(3.85)	7(0.36)
Breast	520(62.35)	171(20.50)	121(14.51)	18(2.16)	4(0.48)
Gastrointestinal	1277(48.87)	799(30.58)	427(16.34)	91(3.48)	19(0.73)
Head and neck	313(51.65)	178(29.37)	85(14.03)	22(3.63)	8(1.32)
Gynecological	123(39.68)	81(26.13)	79(25.48)	22(7.10)	5(1.61)
Urogenital	36(37.11)	32(32.99)	20(20.62)	8(8.25)	1(1.03)
Central nervous system	54(68.35)	14(17.72)	10(12.66)	1(1.27)	0(0)
Others	434(51.91)	214(25.60)	140(16.75)	31(3.71)	17(2.03)

Table 5 Treatment method and grade of cancer-related anemia[n(%)]

Treatment method	Grade of anemia				
	0	1	2	3	4
Radiotherapy	308(48.35)	201(31.55)	90(14.12)	26(4.08)	12(1.88)
Chemotherapy	2677(49.29)	1623(29.88)	900(16.57)	193(3.53)	38(0.70)
Combined treatment	44(36.97)	36(30.25)	32(26.89)	6(5.04)	1(0.84)
No treatment	689(60.60)	252(22.16)	143(12.58)	43(3.78)	10(0.88)

Table 2 Frequency of cancer-related anemia in current study

Grade	Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)*	Number	Percentage
0	128.75±12.00	3718	-
1	108.67±5.58	2112	28.84
2	91.62±5.27	1165	15.91
3	73.50±3.96	268	3.66
4	48.00±18.68	61	0.83
Total	114.36±19.60	7324	49.23

Note: *:with significant difference.

者,2级和3级贫血比例较其他更高。在4级贫血的分布上,各分期的肿瘤患者比例较为平均(Table 3)。

2.4 不同类型肿瘤的贫血分布

不同原发部位肿瘤贫血发生有差异,其中泌尿系统肿瘤伴贫血发生率最高(62.89%),其次是女性生殖系统肿瘤(60.32%)、胃肠道肿瘤(51.13%)和肺癌(50.69%)。总体而言,1级和2级贫血在各种肿瘤中发生率所占比重最大(Table 4)。

2.5 不同抗肿瘤疗法患者的贫血分布

化疗患者贫血比例(50.71%)略低于放疗患者(51.65%),接受联合治疗的患者贫血发生率最高(63.03%)。而未接受治疗的患者,贫血发生率最低(39.40%)(Table 5)。

2.6 贫血治疗情况

在3606例贫血患者中,高达3348例患者未给予任何纠正贫血的措施和治疗,接受治疗的比例仅为7.16%。其中,1级贫血98.20%无治疗,≥2级贫血87.62%无治疗。

在258例接受治疗的贫血患者中,采用促红细胞生成素(EPO)治疗的比例最高,达到44.96%(部分患者联用铁剂),输血比例为31.93%,铁剂治疗的比例为6.59%(部分患者联用EPO)。在2~3级贫血中,EPO是最主要治疗方式;在4级贫血中,输血是主要治疗方式;铁剂是整个贫血治疗中重要的辅助手段(Table 6)。

Table 6 Treatment method for patients with cancer-related anemia [n(%)]

Grade	Treatment method							
	EPO	Blood transfusions	Iron	Blood transfusions +EPO	Blood transfusions +Iron	EPO+Iron	Blood transfusions +EPO+Iron	No treatment
0	4(0.11)	10(0.27)	3(0.08)	0	0	0	0	3701(99.54)
1	15(0.71)	14(0.66)	7(0.33)	1(0.05)	0	1(0.05)	0	2074(98.20)
2	59(5.06)	23(1.97)	9(0.77)	8(0.69)	1(0.09)	11(0.94)	0	1054(90.47)
3	36(13.43)	26(9.70)	1(0.37)	5(1.87)	1(0.37)	9(3.36)	4(1.49)	186(69.40)
4	6(9.84)	18(29.51)	0	1(1.64)	1(1.64)	1(1.64)	0	34(55.74)

3 讨论

研究发现中国实体肿瘤相关性贫血发生率为 49.24%, 高于国外研究^[8], 而国内对肿瘤相关性贫血的治疗重视不够, 总体的治疗率仅为 7.16%。

肿瘤相关性贫血的发生率, 存在地区和人种之间的差异。本研究显示, 恶性肿瘤患者贫血发生率高达 49.24%; 高于欧洲肿瘤贫血调查 (39.3%; 轻度贫血 29.3%、中度贫血 8.7%、重度贫血 1.3%)^[9] 和澳大利亚贫血调查结果 (35%; 轻度贫血 27.3%、中重度贫血 7.7%)^[10]; 与比利时贫血调查结果相近 (55.7%; 轻度贫血 35.9%、中度贫血 17.8%、重度贫血 2.1%)^[7]。此外, 本研究仅纳入实体瘤患者, 而国外研究还包含有血液系统肿瘤患者的数据, 而血液系统肿瘤由于治疗模式的不同, 贫血发生率更高, 由此可见, 中国贫血发生率远高于国外研究, 除地域、人种差异原因外, 可能还与国外的规范和及时的贫血治疗相关。

对肿瘤类型的分析发现, 不同肿瘤类型的贫血发生率不同。研究显示泌尿系统肿瘤和女性生殖系统肿瘤患者较其他肿瘤患者更易发生贫血, 提示贫血发生率与肿瘤类型相关, 这与 ECAS 研究结论一致^[9]。原因可能和这部分患者容易出现显性或隐性失血有一定关系。

本研究显示, 化疗患者的贫血和放疗患者的差别不大。而联合治疗的贫血比例最高, 可能的原因是肾毒性较大的铂类药物能够影响 EPO 生成, 而放疗, 特别是造血相关骨骼的放疗破坏造血功能有关。肿瘤患者贫血的严重程度与化疗强度和频度有关。Coiffier 等^[4]在法国 24 个中心纳入结肠癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤等 1064 例患者, 进行了为期 2 年的回顾调查, 接受非铂类化疗方案之前贫血 (Hb<120g/L) 基线发生率为 37.1%; 经

过 3 个周期化疗, 贫血发生率升至 54.1%。ACAS 结果表明^[10], 在入组时并未伴贫血的肿瘤患者, 23% 在接受放化疗后 2 个月内出现贫血, 同时接受放化疗的患者比单独接受化疗者贫血发生率高。因此, 放化疗等治疗引起的贫血也应该引起足够的重视。

贫血是肿瘤患者重要的预后不良因素, 因此及时发现贫血、合理纠正贫血状况, 对于提高患者生活质量, 延长生存期有重要意义。本研究显示, 92.84% 贫血患者未给予任何治疗, 贫血治疗率远低于西方国家贫血调查研究的结果^[8-11]。由此可见, 与西方发达国家相比, 我国肿瘤相关性贫血的治疗情况不容乐观。这与我国国情有一定关系, 但是肿瘤相关性贫血诊断和治疗的教育推广不足是一个重要原因。

根据肿瘤相关性贫血病因有多种方法针对性治疗, 常用的方法包括 EPO 注射、铁剂补充、输血及对症支持治疗等。本研究中, 采用 EPO 进行纠正贫血治疗的比例最高, 其次为输血治疗, 铁剂治疗比例较低。这与国外其他调查研究的结果接近; 治疗特征均是轻中度贫血以 EPO 治疗为主, 重度贫血以输血治疗为主。输注全血或红细胞多年来也广泛用于治疗肿瘤相关性贫血。目前由于血源日趋紧张、临床用血的逐步规范以及输血治疗肿瘤相关性贫血往往弊大于利^[5], 因此原则上不主张输血作为纠正肿瘤相关性贫血的首选治疗手段, 仅当 Hb<70g/L 临床急需纠正缺氧状态或恶性肿瘤发生大出血造成的休克需要快速输血治疗抢救生命时才作为推荐^[11]。对于明确有缺铁者, 给予补充铁剂治疗, 但由于恶性肿瘤贫血中有相当部分是铁利用障碍所致, 此类贫血不能以输血或补铁的方式进行, 可注射重组促红细胞生成素 (rhEPO) 纠正贫血。

EORTC 关于红细胞生成刺激剂 (ESA) 治疗贫血的指南建议^[8], 有贫血症状的肿瘤放化疗患者, 其 Hb 在 90~110g/L 时, 可开始 ESA 治疗; 无明显贫血

症状化疗患者,可在其 Hb 110~119 g/L 时开始 ESA 治疗,以预防化疗骨髓抑制所导致的 Hb 水平下降。ESA 治疗的目标 Hb 值为 120g/L。ESA 治疗的主要优点是可明显改善患者生活质量、减少输血需求、符合正常生理、可用于门诊患者且耐受性较好。Bohlius 等^[12]报道了一项 Meta 分析,42 项 RCT 共计 6510 例患者显示,依泊汀或达依泊汀可显著降低输血需求 (RR = 0.64, 95% CI: 0.60~0.68); 22 项 RCT 共计 4307 例患者分析显示,依泊汀或达依泊汀可显著改善血液学反应,提高 Hb 水平。另外 2 项 Meta 分析显示 ESAs 治疗与肿瘤患者死亡率并无必然关联,且对疾病进程也无显著影响^[8,12]。亦有随机对照研究数据表明,若按规范使用 ESAs,对于贫血患者,尤其对于正在接受化疗的小细胞肺癌患者,不会增加死亡率^[13-14]。这些研究均强调了 ESAs 规范用药的重要性。

本研究也存在一些不足。第一,检测结果分别来自不同医院的实验室,因此可能存在实验室间差异。为了减少影响,我们对各实验室进行了标准化规范。第二,Hb 水平基于单次检测,没有进一步的确认,但总体上应该对于贫血发生率的影响不大。

总之,本研究显示目前国内具有较高的肿瘤相关性贫血发病率,与患者性别、肿瘤类型、肿瘤分期、抗肿瘤疗法等相关,已成为威胁恶性肿瘤患者健康的重要问题。目前国内肿瘤相关性贫血的治疗方法主要有 EPO、输血、补充铁剂等,然而接受贫血治疗的患者比例较低,大多数中重度贫血患者无治疗,贫血治疗极不乐观,提示今后应加强肿瘤患者的贫血管理,尽早给予规范贫血治疗。

致谢:感谢参与本研究的 97 家医院和机构的专家及患者对本项目的支持。

参考文献:

[1] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.

[2] Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2): 203-212.

[3] Experts Committee on Cancer -Related Anemia. Clinical practice guidelines on cancer-related anemia (2012-2013 Edition) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2012, 1(2): 18.

[4] De Putter R, Geboes K, De Man M, et al. Treatment of

anemia in patients with solid tumors receiving chemotherapy in palliative setting: usual practice versus guidelines [J]. *Acta Clin Belg*, 2018, 73(4): 251-256.

[5] Wei YS, Hong CY, Zhao CX, et al. Clinicopathological features and prognosis of colorectal cancer patients with preoperative cancer-related anemia [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012, 15(4): 385-387. [魏宜胜, 洪楚原, 赵楚雄, 等. 结直肠癌患者合并癌性贫血的临床病理特征及预后分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(4): 385-387.]

[6] Samper Ots PM, Muñoz J, Biete A, et al. PITASOR epidemiological study: prevalence, incidence and treatment of anaemia in radiation therapy oncology departments in Spain [J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(5): 322-327.

[7] Verbeke N, Beguin Y, Wildiers H, et al. High prevalence of anaemia and limited use of therapy in cancer patients: a Belgian survey (Anaemia Day 2008) [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(1): 23-28.

[8] Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents [J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 3): 33-36.

[9] Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102: 301-315.

[10] Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14): 2342-2349.

[11] Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, et al. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(13): 1617-1623.

[12] Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(10): 708-714.

[13] Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small cell lung cancer treated with platinum plus etoposide [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2342-2349.

[14] Grote T, Yeilding AL, Castillo R, et al. Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9377-9386.