

## Hemoglobin berhubungan dengan kadar eritropoitin pada pasien tumor padat yang belum menjalani kemoterapi

<sup>1\*</sup>Muhammad Riswan, <sup>2</sup>Abdullah Abdullah, <sup>3</sup>Andrie Gunawan, <sup>4</sup>Muhsin Muhsin  
<sup>1</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran,  
Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh  
<sup>2</sup>Divisi Ginjal Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh <sup>3</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh  
<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh  
Email: [muhsin@unsyiah.ac.id](mailto:muhsin@unsyiah.ac.id)

**Abstrak.** Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia dengan anemia menjadi salah satu komorbid umum pada pasien kanker. *Eritropoitin* (EPO) merupakan regulator humoral eritropoesis dimana penurunan produksi EPO akan menimbulkan anemia. Faktor sentral lain penyebab anemia pada kanker adalah berkurangnya respon dari EPO endogen (eEPO) untuk tingkat hemoglobin (Hb) tertentu. Untuk mengetahui hubungan kadar eritropoitin serum dengan Hb pada pasien tumor padat yang belum menjalani kemoterapi. Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik yang menggunakan desain *potong lintang* pada 37 subjek penelitian yang dipilih secara *consecutive sampling* pada periode November 2019 sampai Juli 2020 di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Parameter yang diperiksa adalah kadar serum eritropoitin dan hemoglobin. Hasil penelitian di analisis menggunakan aplikasi komputer dilakukan uji statistik Pearson dengan hasil *p value* <0,05 dianggap bermakna. Sebanyak 37 pasien diperiksa kadar hemoglobin dengan hasil rata-rata Hb  $10,7 \pm 4,2$  g/dL. Kadar EPO adalah 21,5 (7,1-72,5) mIU/ml. Terdapat hubungan signifikan antara Hb dengan kadar EPO serum dengan koefisien korelasi -0,367 dan nilai *p* sebesar 0,025. Terdapat hubungan antara Hb dengan kadar EPO serum pada pasien tumor padat sebelum menjalani kemoterapi yang bermamfaat dalam terapi EPO bagi pasien anemia pada pasien tumor padat sebelum menjalani kemoterapi.

Kata kunci: hemoglobin, eritropoetin, tumor padat

**Abstract.** Cancer is one of the leading causes of death worldwide with anemia being one of the common comorbidities in cancer patients. Erythropoietin (EPO) is a regulator of humoral erythropoiesis where a decrease in EPO production will cause anemia. Another central factor causing anemia in cancer is the reduced response of endogenous EPO (eEPO) to certain hemoglobin (Hb) levels. This study aims to determine the relationship between serum erythropoietin levels and Hb in solid tumor patients who have not undergone chemotherapy. This analytic study using a cross-sectional design on 37 subjects selected by consecutive sampling in November 2019 to July 2020 at the Regional General Hospital dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, Indonesia. The examined parameters were serum erythropoietin and hemoglobin levels. The results of the study were analyzed using a computer application. Pearson's statistical test was carried out with *p value* <0.05 was considered significant. A total of 37 patients were examined for hemoglobin levels with an average Hb result of  $10.7 \pm 4.2$  g/dL. The EPO level was 21.5 (7.1-72.5) mIU/ml. There is a significant relationship between Hb and serum EPO levels with a correlation coefficient of -0.367 and a *p value* of 0.025.

There is a relationship between Hb and serum EPO levels in solid tumor patients before undergoing chemotherapy which is beneficial in EPO therapy for anemic patients in solid tumor patients before undergoing chemotherapy.

Keywords: Hemoglobin, erythropoietin, solid tumor

## Pendahuluan

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia.<sup>1,2,3</sup> Kanker adalah pertumbuhan yang tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang berubah menjadi ganas. Sel tersebut dapat tumbuh lebih lanjut dan menyebar ke bagian tubuh lainnya serta menyebabkan kematian.<sup>2</sup> Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya.<sup>1,2,3</sup>

Anemia didefinisikan oleh *World Health Organization* (WHO) adalah nilai hemoglobin (Hb) < 13 g/dl untuk laki-laki dan < 12 g/dl untuk wanita.<sup>4</sup> Anemia adalah salah satu komorbiditas umum pada pasien kanker. Insiden anemia pada pasien kanker cukup tinggi yaitu 39 % anemia didapatkan saat diagnosis ditegakkan dan 13 % pada pasien kanker yang awalnya tidak anemia dan kemudian berkembang menjadi anemia pada saat pengobatan terhadap penyakit dilakukan dan angka ini bisa mencapai 90 %. Insiden anemia terkait kanker tergantung pada jenis keganasan, stadium, durasi penyakit, intensitas dan jenis obat terapi, infeksi ulangan atau operasi serta gangguan fungsi ginjal.<sup>4,5</sup>

*Eritropoietin* (EPO) merupakan regulator humoral eritropoiesis. Produksinya dalam tubuh bergantung pada tekanan oksigen jaringan dan dimodulasi oleh mekanisme umpan balik positif dan negatif. Pada tekanan oksigen yang rendah, produksi meningkat sehingga menimbulkan peningkatan produksi eritrosit di sumsum tulang. Peningkatan suplai oksigen menuju jaringan menyebabkan penurunan produksi EPO. Sedikit penurunan produksi EPO akan menimbulkan anemia.<sup>6</sup> Faktor sentral lain penyebab anemia pada kanker adalah berkurangnya respon dari EPO endogen (eEPO) untuk tingkat hemoglobin (Hb) tertentu.<sup>7</sup> Efek ini dimediasi oleh sitokin inflamasi, khususnya *tumor necrosis factor*

*alpha* (TNF- $\alpha$ ) interleukin-1 (IL-1), yang secara langsung menekan eritropoiesis di sumsum tulang. Observasi ini menjadi alasan awal pemberian *Erythropoiesis-stimulating Agents* (ESA) untuk masalah anemia pada pasien kanker.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian telah melaporkan penurunan kelangsungan hidup pasien kanker yang menerima ESA.<sup>4</sup> Delapan studi pada pasien kanker menemukan adanya penurunan harapan hidup pada pasien yang mendapat EPO untuk koreksi anemia dan target Hb > 12 g/dL.<sup>4,8</sup> Sampai saat ini penelitian mengenai kadar EPO pada pasien kanker yang belum menjalani kemoterapi masih sedikit sekali dilakukan dan mendapatkan hasil yang berbeda-beda.<sup>7,9</sup>

Banyak penelitian dilakukan pada efektivitas pemberian ESA dalam mengurangi transfusi pada pasien kanker.<sup>10,11</sup> Disisi yang lain terdapat penelitian baru yang menemukan adanya reseptor EPO pada sel kanker yang secara tidak langsung setiap pemberian ESA akan mempengaruhi progresivitas dari sel kanker tersebut.<sup>8,12,13,14</sup> Atas dasar ini peneliti ingin menilai kadar EPO serum dan hubungannya dengan Hb pada pasien tumor padat sebelum menjalani kemoterapi.

## Metodologi

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional prospektif dengan pendekatan rancangan penelitian potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di ruang Instalasi Gawat Darurat, ruang rawat inap dan Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh pada bulan November 2019 s/d Juli 2020. Tumor padat sesuai dengan organ yang terkena ditentukan oleh ahli penyakit dalam berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan patologi anatomi. Dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan Hb dan EPO

dimana EPO serum diperiksa dengan Laboratorium Quantikine IVD human EPO immunoassay (R&D System). Pengambilan dan pemeriksaan sampel darah dilakukan oleh laboratorium Prodia laboratorium klinik swasta terbesar di Indonesia.

Kriteria inklusi adalah laki-laki atau perempuan usia  $\geq 18$  tahun dengan tumor padat yang belum menjalani kemoterapi dan memberikan persetujuan ikut serta dalam penelitian secara suka rela dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah subjek dengan gangguan fungsi hati dan fungsi ginjal, diabetes melitus dan AIDS. *Informed consent* diminta secara tertulis dari subjek penelitian untuk diikutsertakan dalam penelitian setelah diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan serta manfaat yang diharapkan dari penelitian ini.

Penelitian telah disetujui oleh komite etika penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh dengan Nomor: 230/EA/FK-RSUDZA/2019. Data dianalisis dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan grafik. Analisis statistik untuk mengetahui korelasi kedua variabel menggunakan uji statistik Pearson's. Interpretasi hasil uji korelasi didasarkan nilai p, kekuatan korelasi serta arah korelasinya. Analisis statistik dinyatakan bermakna jika  $p < 0,05$ .

## Hasil

### Karakteristik Dasar Sampel

Penelitian ini menganalisis 37 sampel pasien dengan tumor padat yang belum menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Gambaran karakteristik dasar sampel pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

| Variabel                                                  | Nilai            |
|-----------------------------------------------------------|------------------|
| Usia (tahun) (mean $\pm$ SD)                              | 56,6 $\pm$ 11,5  |
| Jenis Kelamin (n,%)                                       |                  |
| Laki-Laki                                                 | 20 (54,0)        |
| Perempuan                                                 | 17 (46,0)        |
| Indeks Massa Tubuh (kg/m <sup>2</sup> ) (median, min-max) | 22,0 (14,7-35,2) |
| Diagnosis (n, %)                                          |                  |
| Kanker Kolorektal                                         | 17 (46,0)        |
| Kanker Esofagus                                           | 5 (13,5)         |
| Kanker Duodenum                                           | 5 (13,5)         |
| Kanker Buli                                               | 3 (8,1)          |
| Kanker Gaster                                             | 3 (8,1)          |
| Lainnya                                                   | 4 (10,8)         |
| Jenis Tumor Padat (n, %)                                  |                  |
| Saluran cerna                                             | 30 (81,1)        |
| Saluran kemih                                             | 4 (10,8)         |
| Lidah                                                     | 1 (2,7)          |
| Paru                                                      | 1 (2,7)          |
| Payudara                                                  | 1 (2,7)          |
| Hasil Patologi Anatomi (n, %)                             |                  |
| Adenocarcinoma                                            | 31 (83,8))       |
| Lainnya                                                   | 6 (16,2)         |

Pada Tabel 1 tampak bahwa rata-rata usia yang menderita tumor padat adalah 56,6 tahun dengan laki-laki lebih banyak dari perempuan (54,0%). Selain itu, Kanker

Kolorektal merupakan mayoritas Kanker yang diderita pasien hampir setengah dari total sampel (46,0%) dengan Kanker

Saluran Cerna menjadi mayoritas sistem yang terkena (81,1%).

### Parameter Laboratorium Darah

Selain itu, untuk menilai status hematologi pasien dengan tumor padat yang belum menjalani kemoterapi, kami juga melakukan pemeriksaan laboratorium

darah seperti kadar hemoglobin, hematokrit, eritrosit, leukosit, trombosit, MCV, MCH dan MCHC dan EPO. Parameter tersebut disajikan dalam Tabel 2 berikut:

**Tabel 2. Parameter Laboratorium Darah**

| Variabel                          | Nilai (mean $\pm$ SD atau median [minimal-maksimal]) |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Hemoglobin (g/dl)                 | 10,7 $\pm$ 4,2                                       |
| Hematokrit (%)                    | 32,8 $\pm$ 5,0                                       |
| Eritrosit ( $\times 10^6$ sel/ul) | 4,0 $\pm$ 0,7                                        |
| Leukosit (sel/ul)                 | 9,1 (4,6-21,4)                                       |
| Trombosit (sel/ul)                | 348 $\pm$ 159                                        |
| MCV (fl)                          | 81,6 $\pm$ 7,2                                       |
| MCH (pg)                          | 27,0 $\pm$ 3,1                                       |
| MCHC (%)                          | 32,71 (32,05-33,37)                                  |
| EPO (mIU/ml)                      | 21,5 (7,1-72,5)                                      |

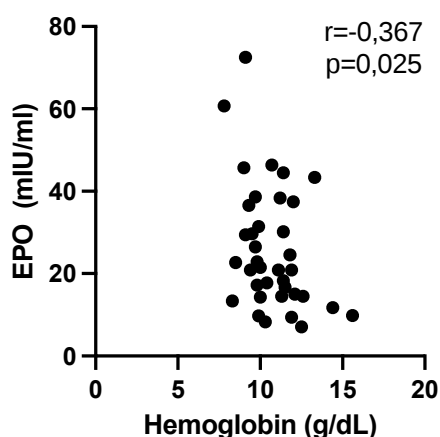
Variabel yang penting yang menjadi fokus dalam penelitian ini adalah Hb dan nilai EPO pada pasien tumor padat yang belum menjalani kemoterapi di Rumah Sakit dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Tampak

bahwa Hb rata-rata pasien adalah 10,7 g/dl dengan SD adalah  $\pm$  4,2 g/dl. Kadar EPO serum dengan nilai tengah 21,5 mIU/ml dan range 7,1-72,5 mIU/ml.

### Hubungan Hb dengan Kadar EPO

Hubungan Hb dengan Kadar EPO pada pasien tumor padat sebelum menjalani kemoterapi dianalisis dengan

menggunakan korelasi *Pearson's Correlation* dan ditampilkan pada Gambar 1 berikut:



Gambar 1. Grafik dot plot hubungan antara Hb dengan EPO

Pada Gambar 1 tampak bahwa terdapat hubungan negatif (berbanding terbalik)

yang signifikan antara Hb dengan EPO dengan koefisien korelasi  $r$  adalah -0,067

dan nilai p sebesar 0,025. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi Hb

### Diskusi

Penelitian ini menganalisa parameter hematologi pada 37 pasien dengan tumor padat yang belum menjalani kemoterapi. Anemia merupakan komplikasi yang sering didapatkan pada kanker, sekitar 75 % pada pasien kanker<sup>15</sup> dan 30% pasien dengan tumor padat mengalami anemia dan makin umum terjadi pada kasus penyakit yang lanjut.<sup>16</sup> Kejadian anemia ini tergantung dari beberapa faktor spesifik dari kanker yang dialami seperti tempat asal kanker, perkembangan penyakit, dan pengobatan yang diberikan. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi frekuensi anemia termasuk komorbiditas, terutama disfungsi ginjal dan usia lanjut.<sup>17,18</sup>

M Lind dkk dalam penelitiannya tingkat hemoglobin pada pasien kanker dengan anemia berhubungan dengan kualitas hidup mendapatkan bahwa pasien kanker yang mengalami anemia mempunyai nilai kadar Hb 10-12 g/dL lebih besar dibandingkan kadar Hb 8-10 gr/dl dan lebih sedikit pada kadar Hb < 8 g/dL.<sup>16</sup> Hal ini menunjukkan bahwa derajat anemia ringan lebih sering didapatkan pada pasien kanker yang menderita anemia dibandingkan anemia derajat sedang dan derajat berat. Selain itu kondisi di atas juga tidak terlepas pada kondisi dimana pada pasien kanker yang mempunyai nilai Hb < 10 gr/dL telah mendapatkan terapi karena pada pasien dengan Hb 8-10 gr/dL menunjukkan gejala berupa menunjukkan kelelahan, lesu, sulit bernafas, anoreksia, dan sulit berkonsentrasi, yang dapat membahayakan status fungsional mereka.<sup>19,20</sup>

Pada penelitian ini didapatkan kadar EPO pada pasien tumor padat sebelum menjalani kemoterapi memiliki rata-rata sebesar 21,5 mIU/ml dengan range 7,1-72,5 mIU/ml. Miller dkk. (1990) dalam penelitiannya mendapatkan nilai EPO rendah pada anemia yang terkait dengan kanker dan

pasien dengan tumor padat makan kadar EPO serum semakin rendah.

defisiensi EPO dapat berkontribusi terhadap perkembangan anemia pada pasien kanker.<sup>7</sup> Penelitian oleh Ozguroglu dkk (2000) di Turki terhadap kadar EPO dan anemia pada 74 pasien dengan tumor padat yang belum dan sudah mendapatkan kemoterapi dibandingkan dengan 20 individu yang sehat tanpa kanker dan hanya menderita anemia defisiensi besi, hasilnya didapatkan bahwa pada pasien kanker dengan anemia didapatkan respon EPO yang menurun untuk tingkat hemoglobin tertentu dibandingkan dengan pasien yang hanya mengalami anemia defisiensi besi.<sup>21</sup>

Yuji Sawabe dkk (1998) dalam penelitiannya perubahan kadar serum EPO, besi serum dan kapasitas pengikatan besi tak jenuh selama kemoterapi untuk kanker paru-paru dengan sampel 12 orang pasien mendapatkan bahwa kadar EPO sebelum kemoterapi ( $10,8 \pm 7,4$  mIU/ml) berada dalam nilai normal tetapi nilai mengalami peningkatan setelah pengobatan pertama ( $73,4 \pm 90,4$  mIU/ml) pada semua pasien.<sup>22</sup>

Pada penelitian ini didapatkan nilai EPO yang berhubungan terbalik dengan Hb. Schreuder, dkk (1984) juga mendapatkan konsentrasi rata-rata EPO dalam serum lebih tinggi pada pasien kanker dari nilai normal, meskipun ini tidak mencapai signifikansi statistik untuk kelompok tersebut secara keseluruhan. Konsentrasi EPO yang lebih tinggi ditemukan pada pasien kanker anemia ringan dan ada korelasi negatif yang signifikan antara konsentrasi EPO dan Hb untuk pasien kanker ( $r = -0,70, p < 0,002$ ).<sup>9</sup>

Meningkatnya kadar EPO pada pasien dengan Hb yang rendah mungkin akibat tumor yang mengalami hipoksia karena mereka tumbuh dengan pasokan oksigen yang tidak sesuai dengan kebutuhan mereka yang paling jauh dari kapiler.<sup>14</sup> Produksi EPO dalam tubuh bergantung pada tekanan

oksigen jaringan dan dimodulasi oleh mekanisme umpan balik positif dan negatif. Pada tekanan oksigen yang rendah, produksi meningkat sehingga menimbulkan peningkatan produksi eritrosit di sumsum tulang. Peningkatan suplai oksigen menuju jaringan menyebabkan penurunan produksi EPO.<sup>6</sup> Hal ini sesuai dengan hasil dari beberapa penelitian sebelumnya.<sup>23,24,25</sup> Faktor sentral lain penyebab anemia pada kanker adalah berkurangnya respon dari EPO endogen (eEPO) untuk tingkat Hb tertentu.<sup>7</sup> Efek ini dimediasi oleh sitokin inflamasi, khususnya TNF- $\alpha$  dan IL-1, yang secara langsung menekan eritropoiesis di sumsum tulang. Observasi ini menjadi alasan awal pemberian *Erythropoiesis-stimulating Agents* (ESA) untuk masalah anemia pada pasien kanker.<sup>4</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar EPO pada pasien yang diteliti tetap berada dalam kondisi normal dan tinggi walaupun kondisi pasien yang mengalami anemia derajat ringan dan sedang. Hal ini tidak sesuai dengan teori dimana pasien tumor padat umumnya memiliki kadar EPO yang relatif rendah terhadap konsentrasi hemoglobin, memberi kesan terjadinya gangguan mekanisme umpan balik yang normal untuk meningkatkan produksi EPO dalam kondisi hipoksia.<sup>26</sup>

### Keterbatasan penelitian

Penelitian ini bersifat *cross sectional*, hanya melihat hubungan Hb dan kadar EPO yang diukur pada suatu waktu tertentu sebelum kemoterapi, sehingga tidak bisa mendapatkan data apakah kondisi kadar EPO pasien setelah kemoterapi tetap sama atau mengalami perubahan. Penelitian ini juga tidak dinilai besar kecilnya massa tumor, durasi penyakit, stadium tumor yang juga mempengaruhi derajat anemia pada pasien tumor padat serta jenis tumor padat yang diteliti lebih dari satu jenis.

### Kesimpulan

Kadar eritropoeitin (EPO) pada pasien tumor padat sebelum menjalani kemoterapi memiliki nilai tengah sebesar 21,5 mIU/ml dan *range* 7,1-72,5 mIU/ml dengan rata-rata Hb 10,7 g/dl dan SD adalah  $\pm 4,2$  g/dl. Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara Hb dengan EPO pada pasien tumor padat sebelum menjalani kemoterapi di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dengan koefisien korelasi -0,367 dan *p-value* sebesar 0,025. Hal ini menjadi informasi penting untuk penelitian selanjutnya terhadap pemberian ESA pada pasien kanker.

### Daftar Pustaka

1. Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan. Stop Kanker. Infodatin Kanker. 2015;1–8.
2. Depkes RI. Infodatin: Breast Cancer Situation Report. 2016. p. 12.
3. Nuning Kurniasih. Buletin Jendela : Situasi Penyakit Kanker. Ratri Aprianda, editor. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta, Indonesia: Kementerian Kesehatan RI; 2015. 1–44 p.
4. Mark Janis M. Iron Deficiency Anemia in Cancer Patients. *Oncology & Hematology Review*. 2012;8(2):74–80.
5. Giridhar Kanuri, Ritica Sawhney JV. Iron Deficiency Anemia Coexists with Cancer Related Anemia and Adversely Impacts Quality of Life. *PLOS ONE*. 2016;11(9):1–11.
6. Notopoero B. Erythropoietin Physiology, Clinical, and Laboratory Aspect. 2007;28–36.
7. Carole B Miller, Richard J Jones, Steven Piantadosi etc. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *The New England Journal Of Medicine*. 1990;322(24):1689–92.
8. Prenggono MD. Eritropoetin dan Penggunaan Eritropoetin pada Pasien Kanker dengan Anemia. 2015;42(1):20–8.

9. W.O. Schreuder. Testosterone, erythropoietin and anaemia in patients with disseminated bronchial cancer. *British Journal of Haematology*. 1984;57:521–6.
10. Li X, Yan Z, Kong D, Zou W, Wang J, Sun D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the management of cancer patients with anemia: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2014;26(3):268–76.
11. Yao XJ, Liu CX. Erythropoietin for cancer-related malignant anemia: A meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2010;10(7):842–7.
12. Hardee ME, Arcasoy MO, Blackwell KL, Kirkpatrick JP, Dewhirst MW. Erythropoietin biology in cancer. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(2):332–9.
13. Cao Y. Erythropoietin in cancer : a dilemma in risk therapy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2013;24(4):190–9.
14. J.A. G. Erythropoietin in cancer patients. Vol. 60, *Annual Review of Medicine*. 2009. p. 181–92.
15. Khan FA, Shukla AN, Joshi SC. Anaemia and cancer treatment: A conceptual change. *Singapore Medical Journal*. 2008;49(10):759–64.
16. Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *British Journal of Cancer*. 2002;86(8):1243–9.
17. Caro JJ, Salas M, Ward A et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91:2214–21.
18. Knight K, Wade S BL. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;5:11S–26S.
19. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, et al. Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: Perspective for a targeted mechanism-based approach. *Frontiers in Physiology*. 2018;9(SEP):1–20.
20. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(3 SUPPL. 2):5–13.
21. Ozguroglu M, Arun B, Demir G, Demirelli F, Mandel NM, Buyukunal E, et al. Serum erythropoietin level in anemic cancer patients. *Medical Oncology*. 2000;17(1):29–34.
22. Sawabe Y, Takiguchi Y, Kikuno K, Iseki T, Ito J, Iida S, et al. Changes in levels of serum erythropoietin, serum iron and unsaturated iron binding capacity during chemotherapy for lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1998;28(3):182–6.
23. Acs G, Zhang PJ, Rebeck TR, Acs P, Verma A. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer*. 2002;95(5):969–81.
24. Zucker S, Friedman S, Lysik RM. Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation, and malignancy. *Journal of Clinical Investigation*. 1974;53(4):1132–8.
25. Khan R, Nai Q, Zhang P, Luo H, Sen S, Sidhom I. Increased erythropoietin levels as a biomarker of pancreatic adenocarcinoma : A case report. 2016;134–6.
26. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's Alter Ego: Erythropoietin Has Multiple Actions. *Stem Cells*. 2002;20(6):485–92.